

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

シスチン症治療剤

システアミン塩酸塩点眼液

シスタドロップス®点眼液0.38%

Cystadrops® Ophthalmic Solution

剤形	点眼剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 mL 中 システアミン塩酸塩 5.6mg（システアミンとして 3.8mg）
一般名	和名：システアミン塩酸塩（JAN） 洋名：Cysteamine Hydrochloride（JAN）、mercaptamine（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年3月26日 薬価基準収載年月日：2024年5月22日 販売開始年月日：2024年5月30日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィアトリス製薬合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 https://www.viatris-e-channel.com/

本 IF は 2024 年 7 月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMP の概要	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6
III. 有効成分に関する項目	7
1. 物理化学的性質	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8
IV. 製剤に関する項目	9
1. 剤形	9
2. 製剤の組成	10
3. 添付溶解液の組成及び容量	10
4. 力価	10
5. 混入する可能性のある夾雑物	10
6. 製剤の各種条件下における安定性	10
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11
V. 治療に関する項目	12
1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	28
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	28
2. 薬理作用	28
VII. 薬物動態に関する項目	31
1. 血中濃度の推移	31
2. 薬物速度論的パラメータ	32
3. 母集団（ポピュレーション）解析	32
4. 吸収	33
5. 分布	33

6. 代謝	34
7. 排泄	35
8. トランスポーターに関する情報	35
9. 透析等による除去率	35
10. 特定の背景を有する患者	35
11. その他	35
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	36
1. 警告内容とその理由	36
2. 禁忌内容とその理由	36
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	36
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	36
5. 重要な基本的注意とその理由	36
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	37
7. 相互作用	38
8. 副作用	38
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	40
10. 過量投与	40
11. 適用上の注意	40
12. その他の注意	41
IX. 非臨床試験に関する項目	42
1. 薬理試験	42
2. 毒性試験	43
X. 管理的事項に関する項目	47
1. 規制区分	47
2. 有効期間	47
3. 包装状態での貯法	47
4. 取扱い上の注意	47
5. 患者向け資材	47
6. 同一成分・同効薬	47
7. 国際誕生年月日	47
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	47
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	48
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	48
11. 再審査期間	48
12. 投薬期間制限に関する情報	48
13. 各種コード	48
14. 保険給付上の注意	48
XI. 文献	49
1. 引用文献	49
2. その他の参考文献	50
XII. 参考資料	51
1. 主な外国での発売状況	51
2. 海外における臨床支援情報	53
XIII. 備考	56
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	56
2. その他の関連資料	56

略語一覧

略語	英語	日本語
AE	Adverse Event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of Covariance	—
ASI	Average of Smoothed Intensity	—
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body Mass Index	—
CCCS	Corneal Cystine Crystal Score	角膜シスチン結晶スコア
CH	Cysteamine Hydrochloride	システアミン塩酸塩
CHOC	Cysteamine Hydrochloride for nephropathic Cystinosis	—
CNS	Central Nervous System	中枢神経系
COMToI	Comparison of Ophthalmic Medications for Tolerability	—
CSF	Cerebrospinal Fluid	脳脊髄液
CTNS	cystinosis	シスチノシン
CVI	Crystal Volume Index	結晶量インデックス
FAS	Full Analysis Set	—
GEE	Generalized Estimating Equation	—
HPLC-MS	High Performance Liquid Chromatography Mass Spectrometer	液体クロマトグラフィー質量分析法
HRT-II	Heidelberg Retina Tomograph-II	—
HSDB	Hazardous Substances Data Bank	—
irSS	immunoreactive Somatostatin	免疫反応性ソマトスタチン
IVCM	In-Vivo Confocal Microscopy	in vivo 共焦点顕微鏡法
LADRs	local adverse drug reactions	局所有害反応
NALFD	non-alcoholic fatty liver disease	非アルコール性脂肪肝
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
OCT	Optical Coherence Tomography	光干渉断層撮影法
PPS	Per Protocol Set	—
PRL	Prolactin	プロラクチン
PT	Preferred Terms	基本語
RBC	red blood cells	赤血球
SCE	Sister Chromatid Exchange	姉妹染色分体交換
SS	somatostatin	ソマトスタチン
TG2	Transglutaminase 2	トランスグルタミナーゼ 2
VAS	Visual Analogue Scale	視覚的評価スケール

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シスチン症は、様々な細胞に存在するライソゾームへのシスチンの蓄積により発症する稀な常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症である。本症は人種にかかわらず発症が認められており、欧米での罹患率は 1/100,000 から 1/200,000 と報告されている。本邦においては、2024 年 1 月時点でヴィアトリス製薬が把握している患者数は 17 人である。

本症の原因は、シスチンをライソゾームから細胞質へ輸送する膜輸送担体であるシスチノシンの先天欠損である。腎、眼球、骨髄、リンパ節等、全身の組織においてライソゾーム内にシスチンが蓄積することにより細胞障害が生じる。患者全体の 95% を占める「腎障害型」は、最も重症度の高い病型である。生後 6 ヶ月頃から腎尿細管機能障害を発症し、体重増加不良、アシドーシス、筋緊張低下、くる病、多飲多尿が発現する。また、2 歳頃までにシスチン結晶が眼球角膜に沈着し、痛みや羞明（眩しさ）を引き起こす。未治療の場合、10 歳頃までに末期腎不全に進行する。

システアミンはシスチン除去作用を有する。従って、シスチン症の全身的治療としては、シスチン蓄積を減少させ、臓器及び組織の障害を遅らせる目的でシステアミンの経口投与が行われる。欧米と同様、本邦においても、システアミン酒石酸塩を含有する経口システアミン製剤が腎性シスチン症治療薬として承認販売されている（ヴィアトリス製薬合同会社「ニシスタゴンカプセル 50mg、150mg」）。

一方、角膜は無血管組織であるため、システアミンの全身的投与では角膜シスチン結晶に対する治療効果は期待できない。無治療で放置した場合、角膜のシスチン結晶は様々な眼症状による視力障害を引き起こし、患者は失明に至るリスクを有する。

角膜のシスチン結晶蓄積に対する最も有効な治療は、システアミン点眼剤の投与である。従来、欧米では、システアミンを含有する点眼剤は主にシスチン症患者の治療管理を行う院内薬局で調製されてきた。しかし、患者が起床している間に 1~2 時間毎に 1 回という高頻度で点眼する必要があり、コンプライアンス面での課題があった。

上記の実態を踏まえ、Orphan Europe SARL（2019 年 4 月 5 日付で Recordati Rare Diseases SARL に社名変更）は、薬液に粘性を付与して角膜上での薬物滞在性を向上させ、従来の点眼剤より 1 日の点眼回数を削減して患者の負担を軽減できる製剤として、システアミン塩酸塩 (CH) 点眼液 0.55% の開発を開始した。本剤は、100mg 中に 0.55mg の CH（システアミンとして 0.37mg）を含有する点眼剤である。1mL 中のシステアミン塩酸塩含有量は 5.6mg（システアミンとして 3.8mg）となる。本剤は、仏国において Orphan Europe SARL（2019 年 4 月 5 日付で Recordati Rare Diseases SARL に社名変更）により開発が行われ、2017 年 1 月 19 日、「成人及び 2 歳以上の小児のシスチン症患者における角膜シスチン結晶沈着の治療」を適応として、Cystadrops 3.8mg/mL eye drops solution の名称で承認された。米国においては、Recordati Rare Diseases SARL により承認申請が行われ、2020 年 8 月 19 日、「成人及び小児のシスチン症患者における角膜シスチン結晶沈着の治療」を適応として、CYSTADROPS® (cysteamine ophthalmic solution) 0.37% の名称で承認されている。

本邦においては、厚生労働省による「第 4 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集（平成 29 年 1 月 1 日～平成 29 年 11 月 30 日）」に対し、日本先天代謝異常学会及びシスチノーシス患者と家族の会から「未承認薬・適応外薬の要望（要望番号：IV-47）」が提出された。本要望は「第 33 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（2017 年 12 月）」で議論され、マイラン EPD 合同会社（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）に対して開発の意思が確認された。

マイラン EPD 合同会社（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）（2022 年 12 月、ヴィアトリス製薬株式会社（現、ヴィアトリス製薬合同会社）に開発権・販売権継承）は、既にシスチン症における角膜シスチン結晶の減少を適応症として本剤の開発を進めていたため、開発要請はなされなかった。マイラン EPD 合同会社（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）及びヴィアトリス製薬株式会社（現、ヴィアトリス製薬合同会社）は本剤の開発を進め、2024 年 3 月に承認された。

本剤は 2019 年 11 月に希少疾病用医薬品の指定を受けている[指定番号：(31 薬)第 446 号]。

2. 製品の治療学的特性

- (1) システアミンは、ライソゾームに蓄積するシスチンと反応し、システイン-システアミン混合ジスルフィド及びシステインを生成し（ジスルフィド交換反応）、角膜のシスチン結晶を減少させる。

（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

- (2) 1mM システアミン及び 0.1mM システアミンを投与すると、培養線維芽細胞の遊離シスチン含量は 1 時間以内に 90%超減少し、0.1mM システアミンを培地に投与するとシスチンは最初の 15 分間で 50%減少した（*in vitro*）。

月齢 5 カ月の Ctns-/-マウスを使用し、システアミン塩酸塩 0.55%溶液を 1 日 4 回、1 カ月にわたって点眼したところ、投与 1 カ月後にすでにシステアミン投与の作用が明らかになり、CVI の増加はシステアミン投与マウスで 15%、未投与マウスで 173%であった（*in vivo*）。

（「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

- (3) 腎性シスチン症に伴う眼症状に対する有効性をシステアミン塩酸塩点眼液 0.55%群（本剤群）とシステアミン塩酸塩点眼液 0.10%群（CH 0.10%群）とで比較したとき、GEE モデルで推定された IVCN 合計スコア変化量の群間差は 3.8435(±0.8853)、95%信頼区間は 2.1083~5.5786 であり、信頼区間下限が 0 を上回ることから、CH 0.10%群に対する本剤群の優越性が検証された。

（「V-5. (4) 有効性検証試験」の項参照）

- (4) シスチン症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、因果関係が否定できない有害事象として眼刺激が 16.7%（1/6 例）、及び眼痛が 16.7%（1/6 例）認められた。

海外で実施された 2 本の臨床試験（OTC-1 試験、CHOC 試験）において、重度の眼刺激関連事象が計 77 件（眼痛：19 件、霧視：15 件、眼刺激：15 件、眼充血：11 件、眼そう痒症：8 件、流涙増加：3 件、目の異常感：2 件、眼乾燥：1 件、目の異物感：1 件、眼瞼浮腫：1 件、眼瞼刺激：1 件）認められている。

また、海外市販後において、重度の眼刺激関連事象が複数報告されている。

以上より、国内外の臨床試験、及び海外市販後の集積状況、及び本剤の中止、又は推奨頻度での投与継続が困難となり、適切な治療に支障をきたすことから、重要な特定されたリスクとして「重度の眼刺激」を設定した。

（「I-6. RMP の概要」の項参照）

- (5) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することとした。

（「I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」、「I-6. RMP の概要」の項参照）

(6) 本剤の使用にあたっては以下のことが規定されている。

- ・開栓後 7 日経過した残液は使用しないこと。
- ・他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも 10 分間以上の間隔をあけて点眼すること。
(「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「Ⅰ-6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

<希少疾病用医薬品の指定について>

本剤は「シスチン症における角膜シスチン結晶の溶解」を予定される効能又は効果として 2019 年 11 月 19 日に厚生労働大臣により希少疾病用医薬品の指定を受けている[指定番号：(31 薬)第 446 号]。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

- 1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1. 1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
重度の眼刺激	薬剤性角膜障害（点状角膜炎、角膜潰瘍等） 角膜血管新生 エーラス・ダンロス症候群様の眼症状	長期投与における安全性
1. 2. 有効性に関する検討事項		
長期投与における有効性		
↓ 上記に基づく安全性監視のための活動		↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動
2. 医薬品安全性監視計画の概要		4. リスク最小化計画の概要
通常 医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)		通常 リスク最小化活動 ・電子添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加 医薬品安全性監視活動 ・使用成績調査		追加 リスク最小化活動 該当なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		
・使用成績調査		

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

シスタドロップス点眼液 0.38%

(2) 洋名

Cystadrops Ophthalmic Solution

(3) 名称の由来

対象疾患であるシスチン症（Cystinosis）の頭文字「Cyst」と剤形（点眼剤）を示す「Drops」を掛け合わせることで、シスチン症患者に使用される点眼剤であることを表現している。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

システアミン塩酸塩（JAN）

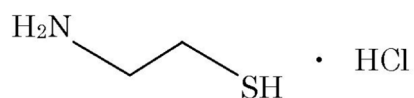
(2) 洋名（命名法）

Cysteamine Hydrochloride（JAN）、mercaptamine（INN）

(3) ステム（stem）

-apt-：aptamers, classical and mirror ones

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂H₇NS · HCl

分子量：113.61

5. 化学名（命名法）又は本質

2-Aminoethanethiol monohydrochloride（JAN）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：A0003

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水又はエタノールにやや溶けやすく、ジクロロメタンにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=8.37$ （アミノ基）

(6) 分配係数

$\text{Log } P=-1.99$ （1-オクタノール/水系）

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	ガラス製バイアル、 クロロブチル製ゴム栓及 びアルミ製シール	60 ヲ月	規格内
加速試験	25℃/60%RH		6 ヲ月	規格内
光安定性試験	120 万 lux・h、 200W・h/m ²	曝光	—	規格内

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 液体クロマトグラフィー
- (3) 塩化物

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別 点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	シスタドロップス点眼液 0.38%	
外観	 バイアル	 アプリータ装着
性状	澄明で粘稠性のある液	

(3) 識別コード 該当しない

(4) 製剤の物性 pH : 4.5～5.5 浸透圧比（生理食塩液に対する比） : 1.0～1.3

(5) その他 バイアル内室素置換

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	シスタドロップス点眼液 0.38%
有効成分	1mL 中 システアミン塩酸塩 5.6mg (システアミンとして 3.8mg)
添加剤	カルメロースナトリウム、クエン酸水和物、エデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

2, 2-ジメチルチアゾリジン、シスタミン二塩酸塩、ジシステアミンアセトニド

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	褐色ガラス製バイアル、 プロモブチル製ゴム栓 及びアルミ製シール	6 ヶ月	規格内
加速試験	25℃/60%RH		6 ヶ月	規格内
光安定性試験	120 万 lux・h、 300W・h/m ²		—	規格内

試験項目：性状、粘度、浸透圧、pH、純度試験（類縁物質）*、無菌試験、含量（システアミン塩酸塩*、エデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物）等

*：光安定性試験で実施した試験項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照

(2) 包装

5mL×1 本（アプリータ 1 個同梱）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル : ガラス

ゴム栓 : ブロモブチル

シール : アルミニウム

ノズル : ポリ塩化ビニル

キャップ : ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

シスチン症における角膜シスチン結晶の減少

<解説>

システアミンはシスチン枯渇作用を有するため、シスチン症の全身的治療としては、シスチン蓄積を減少させ、臓器及び組織の障害を遅らせる目的でシステアミンの経口投与が行われる。一方、角膜は無血管組織であるため、システアミンの全身的投与では角膜シスチン結晶に対する治療効果は期待できない。角膜のシスチン結晶蓄積に対する最も有効な治療は、システアミン点眼剤の投与である。

本剤は、欧米では「シスチン症患者の角膜シスチン結晶沈着の治療」の適応で承認・販売されている。本邦においては、日本先天代謝異常学会及びシスチノーシス患者と家族の会から厚生労働省に対し要望書が提出され、「第 33 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（2017 年 12 月）」で議論され、マイラン EPD 合同会社（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）に対して開発の意思が確認された。マイラン EPD 合同会社（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）（2022 年 12 月、ヴィアトリス製薬株式会社（現、ヴィアトリス製薬合同会社））に開発権・販売権継承は、既に本剤の開発を進めていたため、開発要請はなされなかった。

マイラン EPD 合同会社（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）及びヴィアトリス製薬株式会社（現、ヴィアトリス製薬合同会社）は本剤の開発を進め、今般の承認申請に至った。本邦における適応症名としては、「シスチン症における角膜シスチン結晶の減少」が適切と考え設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、1 回 1 滴、1 日 4 回点眼する。なお、症状により適宜回数を減じる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外第Ⅲ相試験では本用法及び用量が用いられ、臨床効果が検証され、良好な安全性が確認された。国内第Ⅲ相試験においても本用法及び用量が用いられ、海外試験と類似する結果が得られたことから、本用法及び用量を設定した。また、検討例数は限られているものの、OCT-1 試験において、眼科所見に応じて 1 日当たりの点眼回数を 4 回から減じた場合でも本剤の有効性が維持されている傾向にあること、及び本剤は投与後に一過性の局所有害反応を発現する可能性が高く一部は重症度が重度となるおそれがあることを踏まえ、患者の症状に応じて 1 日当たりの点眼回数を減じることができる旨を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

試験の名称	目的	試験デザイン	治験薬 (用法・用量)	対象、被験者数	実施医療機関数 (実施国)
海外パイロット 試験 (OCT-1 試験)	主要：安全性の 検証 副次：最小有効 量の確認、有効 性の検討	非盲検、 1 群、 60 ヶ月投与	被験薬：本剤 (両眼 1 日 3～6 回) 対照薬： CH ^{a)} 0.10%* (両眼 1 日 3～6 回) *run-in period のみ	シスチン症患者 投薬：8 例/16 眼 SS ^{b)} /FAS ^{c)} ：8 例/16 眼	2 施設 (フランス)
海外第Ⅲ相試験 (CHOC 試験)	主要：対照薬と の優越性の検証 副次：安全性の 検証	非盲検、 2 群（並行群 間）、 3 ヶ月投与	被験薬：本剤 (両眼 1 日 4 回) 対照薬：CH 0.10%	シスチン症患者 目標：24 例/48 眼 投薬：32 例/64 眼 SS/FAS：31 例/62 眼 (有効性主要評価対 象：20 例/37 眼) PPS ^{d)} ：23 例/46 眼	2 施設 (フランス)
国内第Ⅰ相試験 (P0005)	単回投与及び反 復投与後の忍容 性の検討、薬物 動態の検討	非盲検、 1 群、 単回投与、 7 日間反復投与	被験薬：本剤 (単回投与期：片眼 1 回、反復投与期：両眼 1 日 4 回)	日本人健康成人男性 目標：6 例/12 眼 投薬：6 例/12 眼 解析：6 例/12 眼	1 施設 (日本)
国内第Ⅲ相試験 (P0006)	有効性及び安全 性の検証	非盲検、 1 群、 52 週間投与	被験薬：本剤 (両眼 1 日 4 回)	日本人シスチン症患者 目標：14 例/28 眼 投薬：6 例/10 眼 SS：6 例 FAS：3 例 PPS：0 例	3 施設 (日本)

a) CH：システアミン塩酸塩点眼液

b) Safety Set (SS)：1 回以上治験薬（被験薬あるいは対照薬）の投与を受けた被験者（眼）

c) Full Analysis Set (FAS)：無作為割付され、1 回以上治験薬（被験薬あるいは対照薬）の投与を受けた被験者（眼）

d) Per Protocol Set (PPS)：FAS のうち、重要な逸脱が認められなかった被験者（眼）

(2) 臨床薬理試験

国内第 I 相試験 (P0005 試験) ¹⁾

目的	日本人健康成人男性を対象に、本剤を単回及び反復投与し、投与後の忍容性を検討するとともに、反復投与時のシステアミンの最低血中濃度推移及び薬物動態について検討する。
試験デザイン	非盲検、単群試験
対象	日本人健康成人男性 6 例
選択基準	健康成人男性（日本人）で、以下の選択基準を満たす被験者。 (1) 年齢が 20 歳以上かつ 35 歳以下（同意取得日における年齢）の者 (2) BMI [Body Mass Index＝体重 (kg) / 身長 (m) ²] が 18.5～25.0（小数点第 2 位を四捨五入）の範囲にある者 (3) 治験薬投与前 4 週間以内に、スクリーニング検査を受診し、実施医療機関が定める基準値からの逸脱等により臨床的に問題となる異常が認められず、治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加に問題がないと判断した者 (4) 小数視力が一眼でそれぞれ 1.0（裸眼、矯正視力を問わず）以上かつ、眼圧が両眼とも 10～20mmHg の範囲にある者 (5) 治験の目的、方法、期間及び本治験薬の性質、作用、予想される副作用等について説明を受け、これらを十分に理解した上で、本人の自由意思による同意が文書で得られた者
除外基準	(1) 薬物及び食物アレルギーの既往歴のある者 (2) システアミン、ベンザルコニウム塩化物、エデト酸二ナトリウム、カルメロースナトリウム及びクエン酸一水和物に対し過敏症の既往歴のある者 (3) ペニシラミンに対し過敏症の既往歴のある者 (4) 消化性潰瘍のある者又はその既往歴のある者 (5) 肝障害又はその既往歴のある者 (6) 透析中の者 (7) 過敏症の既往歴のある者 (8) 視神経に異常がある者又は異常が疑われる者 (9) レーシック手術等の屈折矯正手術を受けた者 (10) 日常、ハードコンタクトレンズを装用している者又はソフトコンタクトレンズ装用者で 1 日に 14 時間以上装用している者 (11) 治験薬投与前 1 週間前から治験終了までコンタクトレンズの装用を中止できない者 (12) 再発性角膜上皮剥離、円錐角膜の既往歴又は合併症を有する者 (13) 結膜炎（アレルギー性を含む）、眼瞼炎、ドライアイ等の眼瞼、角膜、結膜症状を有し治療が必要な者 (14) 梅毒血清反応、HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体が陽性の者 (15) 心臓血管系、免疫系、血液系、脳血管系、呼吸器系、消化器系、肝臓、腎臓等に注意を要する既往歴のある者 (16) 治験薬投与前 1 週間以内又は試験期間中に他の医薬品を使用した者（ただし、眼科学的検査時に用いる点眼麻酔剤及び散瞳剤は除く） (17) 治験薬投与前 6 ヶ月以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者

	(18) 治験開始前 4 週間以内に 200 mL 又は 12 週間以内に 400 mL を超える採血あるいは 2 週間以内に成分採血（血漿成分採血及び血小板成分採血）を受けた者 (19) その他、治験責任医師又は治験分担医師が医学的及び倫理的見地から本治験の被験者として不適切と判断した者
試験方法	単回投与期：6 例を 6 グループ（各グループ 1 例）に分け、先行するグループで安全性が確認できた場合、次のグループの試験を実施する。本剤を 1 日 1 回右眼に 1 滴点眼投与した。また、試験 1 日目に 2 回、試験 2 日目に 1 回、試験 3 日目に 1 回、血漿中システアミン濃度を測定し、内因性物質であるシステアミンの体内動態について検討する。 反復投与期：単回投与期で安全性が確認された被験者を対象に実施する。本剤を両目に 1 回 1 滴 1 日 4 回（4 時間間隔）7 日間（試験 2～8 日目）投与し、最終日（試験 9 日目）は朝 1 回 1 滴を投与した。また、試験 2 日目から 9 日目において、各日の 1 回目の治験薬投与 30 分前の血漿中システアミン濃度を測定し、最低血中濃度推移を検討する。さらに、試験 9 日目から 10 日目にかけて、血漿中システアミン濃度を経時的に測定し、点眼後のシステアミンの薬物動態を検討する。
評価項目	安全性： 有害事象、自覚症状・他覚所見、眼科的所見、生理学的検査、眼科学的検査及び一般臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）について、程度、頻度及び治験薬との関連性等を総合して安全性を評価した。 薬物動態： 血漿中システアミン濃度を測定し、本剤点眼後の薬物動態を検討した。
解析方法	血漿中システアミン濃度を集計し、被験者全体の要約統計量を示した。また、被験者別及び被験者全体の平均±標準偏差による濃度推移をグラフ化した。算出された薬物動態パラメータについては、被験者全体の要約統計量を示した。

【結果】

安全性

単回投与期においては、有害事象は1例に1件の有害事象（眼脂）が認められ、副作用と判定されたが、軽度で無処置にて回復した。反復投与期においては、6例のうち4例に計10件の有害事象が発現し、うち6件（眼脂1件、眼刺激1件、点状角膜炎2件、眼の異物感1件、結膜充血1件）については副作用と判定された。いずれも軽度であり、1件（原因の睫毛の除去）を除いては無処置で回復した。重篤な副作用、死亡例はなく、臨床検査値やその他の安全性評価項目において臨床的意味のある異常は認められず、忍容性は良好であると考えられた。

薬物動態

血漿中システアミン濃度については、単回投与期においては、内因性のシステアミンの存在により、血漿中システアミン濃度の上昇を確認することはできなかった。7日間の反復投与後、8日目に単回投与し、投与後の血漿中システアミン濃度を測定した結果、治験薬投与0.083時間後及び0.25時間後にわずかに上昇することが確認されたが、反復投与による蓄積性は認められなかった。

反復投与後の C_{max} (ng/mL) の平均±標準偏差は 2.02 ± 0.48 で、範囲は 1.47～2.61、中央値は 1.90、 AUC_{0-24h} (ng・hr/mL) の平均±標準偏差は 33.17 ± 6.37 で、範囲は 21.20～39.63、中央値は 34.58、 t_{max} については、0.083hr (5min) が 2 例及び 0.25hr (15min) が 4 例であり、中央値は 0.25hr であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、1回1滴、1日4回点眼する。なお、症状により適宜回数を減じる。」である。

(3) 用量反応探索試験

海外第 I/II a 相試験 (OCT-1 試験) ²⁾

目的	主要目的： ・本剤点眼投与時の安全性を検討する。 副次的目的： ・本剤の最低有効用量を検討する。 ・本剤投与時の有効性を評価する。
試験デザイン	非盲検、用量反応性試験
対象	腎性シスチン症患者 8 例
選択基準	・白血球中シスチン濃度が $>1.5 \text{ nmol /1/2 cystine/mg protein}$ でシスチン症と診断された患者 ・組入前 3 ヶ月以内のスリットランプ検査でシスチン結晶の角膜沈着が認められた患者 ・1 日 3～6 回点眼の用法を 遵守可能な患者
試験方法	8 例 (16 眼) の被験者が組み入れられ、本剤を 1 日 3 回以上の点眼より開始。投与 30、90、180 日目、9 及び 12 ヶ月目、その後は 6 ヶ月毎に投与 48 ヶ月まで眼症状を踏まえて用量を調節した。
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目： ・共焦点顕微鏡法 (<i>In-Vivo</i> Confocal Microscopy, IVCN) での角膜上皮 7 層の角膜シスチン結晶密度の合計スコア^{※1} (スコアは独立の非公開専門家が評価した) 副次評価項目 (画像評価)： ・Heidelberg Retina Tomograph-II (HRT-II) 及び光干渉断層撮影法 (Optical Coherence Tomography, OCT) による結晶の厚さ ・スリットランプ検査による角膜シスチン結晶スコア (Corneal Cystine Crystal Score, CCCS^{※2}) 副次評価項目 (臨床評価)： ・疼痛 (100 mm の Visual Analogue Scale [VAS] スケール) ・羞明 (0～5 ポイントスケール) ^{※3} ・視力 (logMAR スケール) ・コントラスト感度 <u>安全性</u> ・有害事象 (AE) ・局所有害反応 (local adverse reactions, LADRs ^{※4}) ・眼科学的検査 (眼圧等) ・一般臨床検査
解析方法	全ての人口統計学的特性、安全性及び有効性の評価で記述統計量を用いた。全ての有効性評価項目及び眼の安全性パラメータに関して、投与 60 ヶ月目のベースライン (投与 1 日目) からの変化量を計算した。 有効性解析対象は「眼」とした。主要評価項目である <i>in vivo</i> 共焦点顕微鏡法 (<i>In-Vivo</i> Confocal Microscopy, IVCN) 合計スコアのベースラインからの

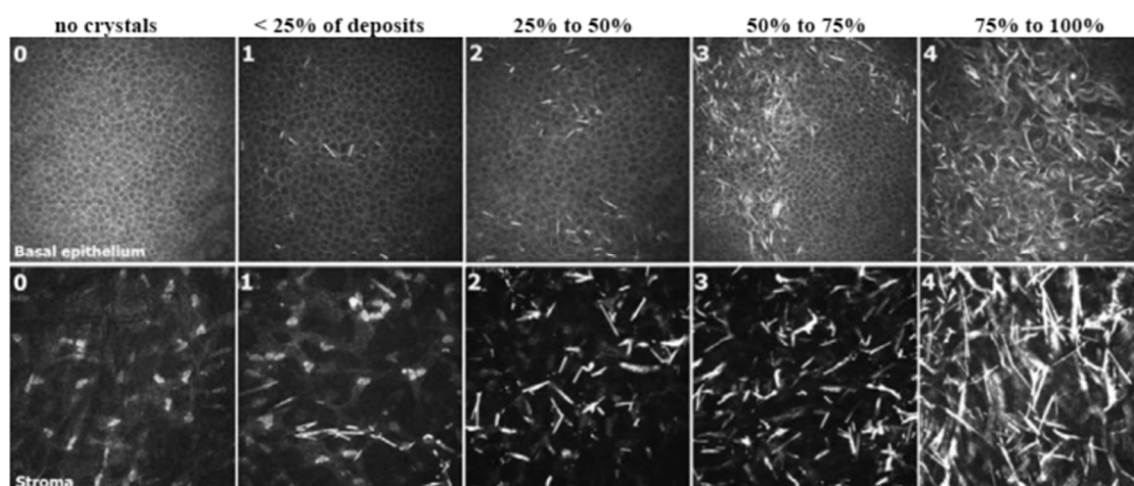
	変化量の解析には、Generalized Estimating Equation (GEE) モデルを用い、最終投与 60 ヶ月目までの各 Visit で評価した。
--	--

※1：IVCM 合計スコア

In vivo 共焦点顕微鏡法 (*In-Vivo* Confocal Microscopy, IVCМ) は、非侵襲的に角膜構造を細胞レベルで把握する病理組織学的評価法である。IVCM の量的及び質的評価は角膜各層について行われ、IVCM 合計スコアは、表層上皮、基底上皮、ボーマン膜、角膜実質層 3 層 (表層、中層、深層) 及び内皮の計 7 層の合計スコア (0~28) である。角膜各層の IVCМ 画像は、各観察時点で両眼について撮影され、盲検性を維持するため、1 人の独立した評価者によって画像の評価が行われた。スコアリング (5 段階で評価) 及び IVCМ 画像 (400×400 μm) は下記の通りである。

[角膜各層のスコアリング]

0. 結晶なし
1. 25%未満の結晶沈着物あり
2. 25%から 50%の結晶沈着物あり
3. 50%から 75%の結晶沈着物あり
4. 75%から 100%の結晶沈着物あり



※2：角膜シスチン結晶スコア (Corneal Cystine Crystal Score, CCCS)

スリットランプ検査により評価し、スコアは 0.00 (clear) から 3.00 (packed with crystals) の 0.25 刻みで表される。CCCS の減少は角膜シスチン結晶の減少を表す。

※3：羞明スコア

角膜のシスチン蓄積に伴う臨床症状である羞明の程度は 0 から 5 の 6 段階のスコアで表され、スコアの減少は症状の改善を表す。

※4：局所有害反応 (local adverse drug reactions, LADRs)

患者日誌により収集した以下の治験薬投与後の局所反応：redness (充血)、blurring (霧視)、irritation (刺激感)、itching (掻痒)、burning (灼熱感)、discomfort (不快感)、pain (刺痛)、others (その他)。重症度は下記 4 段階で評価した。持続時間 (症状の発現時刻、消失時刻) を記録

し、持続時間が1時間未満のものは局所有害反応、1時間以上のものは有害事象として扱った。

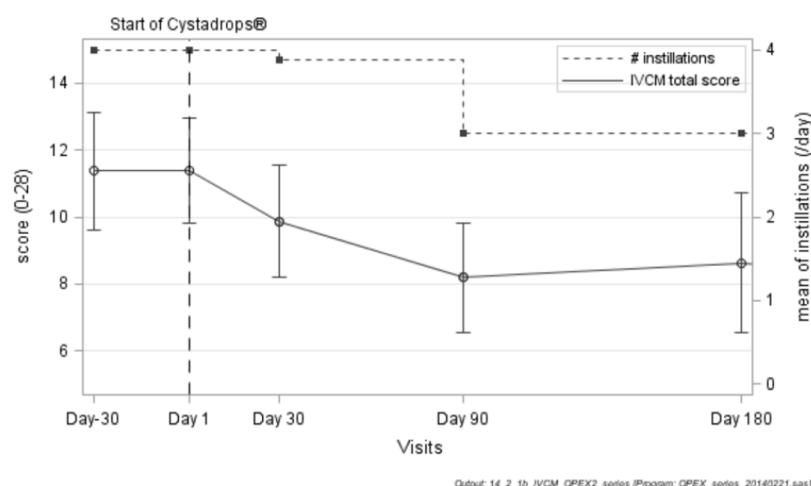
1) 軽度 2) 中等度 3) 重度 4) 極めて高度／耐え難い

【結果】

有効性

8例（16眼）の被験者において、主要評価項目であるIVCM合計スコアのベースライン（投与1日目）からの平均変化量±標準偏差（評価眼数）は、投与30日目で -1.50 ± 2.45 （16）、投与90日目で -3.19 ± 1.80 （16）、投与180日目で -2.75 ± 2.29 （16）であり、ベースラインからの平均変化率はそれぞれ、 -11.73% 、 -28.58% 及び -25.76% であった。

IVCM合計スコアのベースラインからの平均変化量±標準偏差（評価眼数）は、投与12ヵ月目で -3.25 ± 2.08 （16）、投与30ヵ月目で -2.69 ± 2.68 （16）、投与36ヵ月目で -3.88 ± 2.31 、投与60ヵ月目で -3.44 ± 2.78 （16）となり、効果は維持された。IVCM合計スコアのベースラインからの平均変化量は、60ヵ月にわたる全評価時期で統計学的に有意であった（ $p < 0.05$ 、Generalized Estimating Equation [GEE] モデル）。副次的評価項目であるHRT-II及びOCTによる結晶の厚さについては、投与期間を通じて経時的な減少が認められた。スリットランプ検査によるCCCS、羞明についても経時的な減少がみられた。



IVCM 合計スコアの投与 180 日までの変化—SS/FAS 眼集団（n=16）

安全性

投与 30 日目に 1 例の被験者で点眼回数を 1 回減らした。投与 90 日目には、眼科所見の安定により全被験者で点眼回数を 1 回減らした。1 日当たりの点眼回数の中央値は、投与 90 日目までは 4 回、投与 90 日以降 60 ヶ月目までは 3 回であった。

点眼時の局所有害反応はすべての被験者で報告された。点眼後 1 時間以上持続した局所有害反応はなく、重症度は軽度あるいは中等度であった。主な局所有害反応は眼痛（87.5%）、霧視（75.0%）、眼刺激（62.5%）であった。

治験薬との関連性を否定できない有害事象（副作用）は、2 例に 3 件報告され、すべて眼障害であった（1 例に角膜血管新生及び眼乾燥、1 例に麦粒腫）。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 6 例に報告され、治療薬との関連性を否定できないものが 1 例認められた（角膜血管新生）。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、1 回 1 滴、1 日 4 回点眼する。なお、症状により適宜回数を減じる。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①海外第Ⅲ相試験 (CHOC 試験) ³⁾

目的	主要目的： 腎性シスチン症に伴う眼症状に対する有効性をシステアミン塩酸塩点眼液 0.55%群（本剤群）とシステアミン塩酸塩点眼液 0.10%群（CH 0.10%群）とで比較し、本剤の優越性を検討する。 副次的目的： 眼症状を有する腎性シスチン症患者に対する本剤の安全性を評価する。
試験デザイン	非盲検、無作為化比較試験
対象	腎性シスチン症患者 32 例
選択基準	- 白血球中シスチン濃度が $>1.5 \text{ nmol /1/2 cystine/mg protein}$ でシスチン症と診断された患者 - スリットランプ検査でシスチン結晶の角膜沈着が認められた患者 1 日 4 回点眼投与の用法を遵守可能な患者 - 検査のために眼科集中検査施設への訪問が可能な患者
試験方法	32 例の被験者を本剤群と CH 0.10%群に無作為割付した。 本剤群：本剤を 1 回 1 滴 1 日 4 回投与 CH 0.10%群：両眼に CH 0.10%を 1 回 1 滴 1 日 4 回投与
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目： <i>in vivo</i> 共焦点顕微鏡法 (<i>In-Vivo</i> Confocal Microscopy, IVCN) での角膜上皮 7 層の角膜シスチン結晶密度の合計スコア (スコアは独立の非公開専門家が評価した) 副次評価項目： - 医師及び被験者評価による差明 - スリットランプ検査による Corneal Cystine Crystal Score (CCCS) - 光干渉断層撮影法 (Optical Coherence Tomography, OCT) による結晶の厚さ <u>安全性</u> - 有害事象 (AE) - 患者日誌により収集する局所有害反応 (local adverse reactions, LADRs^{※1}) - 眼科学的検査 (視力検査^{※2}、コントラスト感度^{※3}、屈折検査^{※4}、眼底検査、眼圧検査^{※5}、角膜トポグラフィ^{※6} 及び生体検査) - 臨床検査：白血球中シスチン濃度 <u>ヘルスアウトカム</u> - Comparison of Ophthalmic Medications for Tolerability (COMTol) 質問票を用いた本剤投与前後の満足度評価 (本剤投与群のみ)
解析方法	有効性の主要評価項目である IVCN 合計スコアの 90 日目のベースラインからの変化量の解析には、Generalized Estimating Equation (GEE) モデルを用いた。有効性の副次評価項目の 90 日目のベースラインからの変化量の解析には、Analysis of Covariance (ANCOVA) を用いた。有意水準は 5%とした。

※1：局所有害反応 (local adverse drug reactions, LADRs)

患者日誌により収集した以下の治験薬投与後の局所反応：redness（充血）、blurring（霧視）、itching（掻痒）、stinging（刺痛）、burning（灼熱感）、others（その他）。重症度は下記4段階で評価した。持続時間（症状の発現時刻、消失時刻）を記録し、持続時間が1時間未満のものは局所有害反応、1時間以上のものは有害事象として扱った。

1) 軽度 2) 中等度 3) 重度 4) 極めて高度／耐え難い

※2：視力検査 (logMAR 視力)

−0.3 から +2.3 の値をとり、スコアの減少は視力の改善を表す（正常範囲：−0.2 から +0.1）。

※3：コントラスト感度

照度が低い状況、霧、眩しさがある状況での眼機能の評価であり、−0.3 から +0.3 の値をとる。スコアの減少は機能の改善を表す。

※4：屈折検査

オートリフラクトメーターによる、近視、遠視、乱視等の眼機能異常を観察する。

※5：眼圧検査

成人での正常範囲はおおよそ 10 から 20mmHg の範囲であり、10～12 歳未満の小児では低値である場合もある。

※6：角膜トポグラフィ（角膜形状解析）

角膜表面の形状を測定する検査であり、円錐角膜等の角膜変性を検知することが可能である。

【結果】

有効性

<主要評価項目>

シスチン症に伴う眼症状に対する有効性を、システアミン塩酸塩点眼液 0.55% 群（以下、本剤群）とシステアミン塩酸塩点眼液 0.10%（以下、CH 0.10% 群）とで比較した。

32 例（64 眼）の被験者が試験に組み入れられ、無作為割付された。このうち 1 例の脱落例を除く 31 例（本剤群 15 例、CH 0.10% 群 16 例）が試験を完了した。

有効性の主要な解析は、ベースラインで IVCN 測定が行われた 42 眼（22 例）について行われた。CH 0.10% 群の 2 例については、片眼のみの評価であった。

有効性の主要評価項目である *in vivo* 共焦点顕微鏡（*In-Vivo* Confocal Microscopy, IVCN）合計スコアの評価は、ベースラインで IVCN 測定が行われた 20 例 37 眼（本剤群 20 眼、CH 0.10% 群 17 眼）について行われた。IVCN 合計スコアの平均変化量±標準偏差（評価眼数）は本剤群で -4.60 ± 3.12 (20)、CH 0.10 群で -0.455 ± 3.38 (17) であり、両群間で有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、Generalized Estimating Equation [GEE] モデル）。IVCN 合計スコアのベースラインからの相対変化（減少率）は、本剤群で 40%、CH 0.10% 群で 0.7% であった。GEE モデルで推定された IVCN 合計スコア変化量の群間差は 3.8435（±0.8853）、95% 信頼区間は 2.1083～5.5786 であり、信頼区間下限が 0 を上回ることから、CH 0.10% 群に対する本剤群の優越性は検証された。

海外第Ⅲ相試験－有効性の主要評価項目の成績

記述統計	本剤 (N=22)	CH 0.10% (N=20)	全体 (N=42)	P 値
IVCM スコアのベースラインからの絶対変化				
N	20	17	37	
平均±SD	-4.60±3.12	-0.455±3.38	-2.70±3.82	<0.0001
最小値、最大値	-11.0 ; -0.600	-7.60 ; 6.50	-11.0 ; 6.50	
中央値 (Q1、Q3)	-4.13 (-5.47 ; -2.45)	-1.20 (-2.20 ; 1.35)	-2.40 (-4.60 ; -0.750)	
IVCM スコアのベースラインからの相対変化 (%)				
N	20	17	37	
平均±SD	-40.4±16.0	-0.679±33.0	-22.2±32.0	
最小値、最大値	-64.7 ; -8.33	-46.9 ; 63.1	-64.7 ; 63.1	
中央値 (Q1、Q3)	-43.6 (-52.9 ; -34.1)	-10.6 (-24.7 ; 16.7)	-29.7 (-46.2 ; -10.6)	

< 副次評価項目 >

有効性の副次的評価項目として、医師及び被験者評価による羞明、スリットランプ検査による Corneal Cystine Crystal Score (CCCS) 及び Optical Coherence Tomography (OCT) による結晶の厚さのベースラインからの減少を投与 90 日目に評価した。CCCS、OCT による角膜シスチン結晶の厚さ、医師評価による羞明のいずれについても統計学的な有意差 ($p < 0.05$ 、ANCOVA) が認められた。

海外第Ⅲ相試験－有効性の副次的項目の成績

記述統計	本剤	CH 0.10%	p 値 (ANCOVA)
医師評価による羞明			
N (Nmiss)	30 (0)	31 (1)	
平均±SD	-0.633 ± 0.765	0.065 ± 0.442	0.0048
最小値、最大値	-2.00 ; 0.000	-1.00 ; 1.00	
中央値 (Q1、Q3)	0.000 (-1.00; 0.000)	0.000 (0.000; 0.000)	
被験者評価による羞明			
N (Nmiss)	30 (0)	31 (1)	
平均±SD	-0.267 ± 0.583	0.226 ± 0.717	NA
最小値、最大値	-2.00 ; 0.000	-1.00 ; 2.00	
中央値 (Q1、Q3)	0.000 (0.000; 0.000)	0.000 (0.000; 1.00)	
CCCS			
N (Nmiss)	30 (0)	31 (1)	
平均±SD	-0.592 ± 0.523	0.105 ± 0.240	0.0015
最小値、最大値	-1.75 ; 0.000	-0.250 ; 0.500	
中央値 (Q1、Q3)	-0.500 (-1.00; 0.000)	0.000 (0.000; 0.250)	
OCT による結晶の厚さ (μm)			
N (Nmiss)	28 (2)	29 (3)	
平均±SD	-46.3 ± 55.3	10.6 ± 43.6	0.0031
最小値、最大値	-230 ; 84.0	-95.0 ; 83.0	
中央値 (Q1、Q3)	-34.0 (-74.5; -12.5)	20.0 (-8.00; 42.0)	

安全性

点眼時の局所有害反応は、本剤群の全例（15 例、100%）及び CH 0.10%群の 16 例（68.8%）で報告された。本剤群で認められた主な局所有害反応は、眼痛（80.0%）、眼刺激（66.7%）、眼充血（60.0%）、霧視（60.0%）であった。局所有害反応の大半（>98%）は一過性であり、1 時間以上持続しなかったため、有害事象とはみなされなかった。

治験薬との関連性を否定できない有害事象（副作用）は本剤群で 13.3%、CH 0.10%群で 6.3%に認められ、本剤群で認められた副作用は眼刺激、眼痛、流涙増加各 1 件であった

死亡例は認められなかった。

4 例に重篤な有害事象が発現したが（本剤群 2 例、CH 0.10%群 2 例）、治験薬との関連ありと判定されたものはなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群に 1 件（1 例、アレルギー性結膜炎、投与 86 日目に中止）認められたが、治験薬との関連ありと判定されなかった。

②国内第Ⅲ相試験（P0006 試験）⁴⁾

目的	日本人シスチン症患者を対象に、本剤を 52 週間反復投与し、本剤の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	非盲検試験
対象	日本人シスチン症患者 6 例
選択基準	(1) 日本人シスチン症患者で、以下の選択基準を満たす被験者 (2) 治験薬投与前 8 週間以内にスクリーニング検査を受診し、治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加に問題がないと判断した患者 (3) システアミン内服薬による治療開始前の白血球中シスチン濃度が $>1\text{nmol} / 1/2 \text{ cystine/mg protein}$ もしくはシスチン症と診断された患者 (4) スクリーニング検査時の細隙灯顕微鏡検査により角膜シスチン結晶沈着物が認められた患者 (5) 1 日 4 回の治験薬点眼の遵守が可能又はその意思がある患者 (6) 本治験の実施手順の遵守及び遂行が確実であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者 (7) 治験の目的、方法、期間及び本治験薬の性質、作用、予想される副作用等について説明を受け、これらを十分に理解した上で、本人の自由意思による同意が文書で得られた患者（未成年者他、代諾者が必要な場合は、代諾者による文書同意が得られた患者）
除外基準	(1) 治験薬投与前 1 年以内にシステアミン点眼剤の投与を受けた患者 (2) コントロール不良な肝疾患、心疾患、神経疾患及び悪性腫瘍の合併症を有する患者 (3) システアミン、ベンザルコニウム塩化物、エデト酸二ナトリウム、カルメロースナトリウム、クエン酸一水和物及びペニシラミンに対し過敏症の既往歴のある患者 (4) アルコールもしくはドラッグ依存症のある患者又は既往歴を有する患者 (5) 妊娠している、もしくはその可能性のある女性及び授乳中の女性 (6) 適切な避妊法（例：完全禁欲、コンドーム、避妊ペッサリー、子宮内避妊器具又は経口避妊薬等）を用いていない男性及び妊娠可能な女性 (7) 治験薬投与前 4 ヶ月以内に治験又は製造販売後臨床試験に参加した患者 (8) その他、治験責任医師又は治験分担医師により医学的及び倫理的見地から本治験の被験者として不適切と判断された患者
試験方法	6 例の被験者が組み入れられ、両眼に本剤を 1 回 1 滴 1 日 4 回（4 時間間隔）投与した。
評価項目	<u>有効性</u> (1) 主要評価項目 共焦点顕微鏡法（<i>In-Vivo</i> Confocal Microscopy, IVCm）合計スコア

	(2) 副次的評価項目 1) 角膜中シスチン結晶の輝度波形（前眼部 OCT ※¹） 2) 医師による差明評価 ※² 3) 被験者による差明評価 ※³ <u>安全性</u> (1) 有害事象 (2) 患者日誌により収集する Local Adverse Drug Reactions (LADRs※⁴) (3) 眼科学的検査： 視力検査（logMAR 視力）、コントラスト感度、屈折検査、眼圧検査、角膜形状解析（角膜トポグラフィ）、フルオレセイン染色検査※⁵、眼底検査（眼底撮影） (4) 一般臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査） (5) 生理学的検査〔血圧（坐位）、脈拍数（坐位）、体温（腋窩）、12 誘導心電図〕
解析方法	治験薬投与前、投与後 4 週、16 週、28 週、40 週、52 週の差明評価カテゴリーについて、記述統計（度数及びグラフ）を用い、経時的評価を行った。 治験薬投与後 16 週の差明評価カテゴリーと投与後 13 週～16 週の主評価項目 IVCN total score 及び治験薬投与後 52 週の差明評価カテゴリーと投与後 49 週～52 週の主評価項目 IVCN 合計スコアについて順位相関係数を算出した。また、治験薬投与前、投与後 4 週、16 週、28 週、40 週、52 週の差明評価カテゴリーと副次評価項目 ASI との順位相関係数を算出した。 治験薬投与前と治験薬投与後 16 週の差明評価カテゴリーの推移について統計的検定を行った。

※1：角膜中シスチン結晶の輝度波形（前眼部 OCT）

前眼部 OCT による輝度波形から算出する指標 Average of Smoothed Intensity (ASI)はシスチン症患者の角膜中シスチン結晶に対する定量的な評価変数であることが示唆されているため、国内第Ⅲ相試験における副次評価項目の一つとして、本評価項目を設定した。

※2：医師による差明評価

医師による差明評価は、下記の 6 段階の差明スコアで行った。

順序カテゴリー変数	判断基準
0	最大光量のスリット光下で差明がない。
1	中間光量のスリット光下で差明がある。
2	最小光量のスリット光下で差明がある。
3	青色のスリット光に耐えることができない。
4	サングラスの着用が必要であり、照明が明るい部屋の中で眼を開けることができない。
5	暗い部屋の中で眼を開けることができない。

※3：被験者による羞明評価

被験者による羞明評価は下記の 6 段階の羞明スコアで行った。

順序カテゴリー変数	判断基準
0	羞明なし。光に対して眼に不快感がない。
1	光に対してわずかに不快感があり、時折瞬きすることがある。
2	光に対してわずかに不快感があり、日常的に瞬きすることがある。
3	光に対して中程度の不快感があり、サングラスの着用が必要なことがある。
4	光に対して中程度の不快感があり、サングラスの着用が必要である。
5	光に対して非常に重度の不快感があり、室内での生活を余儀なくされる。サングラスを着用していても外出に支障を来す。

※4：局所有害反応（local adverse drug reactions, LADRs）

患者日誌により収集した以下の治験薬投与後の局所反応：充血、霧視、掻痒、刺痛、灼熱感、その他。重症度は下記 4 段階で評価した。持続時間（症状の発現時刻、消失時刻）を記録し、持続時間が 1 時間未満のものは局所有害反応、1 時間以上のものは有害事象として扱った。

1) 軽度 2) 中等度 3) 重度 4) 極めて高度／耐え難い

※5：フルオレセイン染色検査

フルオレセインを用いて角膜上皮染色を行い、スリットランプにより角膜の状態を観察する。

【結果】

日本人での有効性及び安全性を評価する非盲検試験であり、6 例の被験者が組み入れられた。

有効性

< 主要評価項目 >

IVCM 合計スコアのベースラインから投与後 13～16 週における変化量は、算出不可能であった。一部の角膜層におけるシスチン結晶の密度スコアが得られた 2 例 3 眼について、上皮表層及び内皮を除く中間の角膜 5 層の IVCM 合計スコアを算出し、その推移について検討した。1 例（1 眼）では、ベースラインで 9.34 であった合計スコアが投与後 13～16 週には 8.70 に減少した。もう 1 例（2 眼）では、両眼とも、ベースライン（右眼：7.70、左眼：8.40）と比較し、投与後 13～16 週、投与後 49～52 週に経時的なスコアの減少がみられた（右眼：5.40, 1.10、左眼：4.00, 2.71）。

< 副次評価項目 >

副次的評価項目については、試験に組み入れられた 6 例 10 眼で実施され、評価された。前眼部 OCT による ASI は 16 週で値が減少したのが 4 例 6 眼、増加したのが 3 例 4 眼であり、52 週で値が減少したのが 5 例 8 眼、増加したのが 1 例 2 眼であった。

医師評価による羞明は、ベースラインで羞明症状のみられた 8 眼（5 例）のうち、投与 16 週では、投与前から 2 段階改善が 1 眼、1 段階改善が 2 眼、不変が 3 眼、悪化が 2 眼であった。投与 52 週では、投与前から 2 段階改善が 2 眼、1 段階改善が 1 眼、不変が 5 眼であり、悪化はみられなかった。

被験者評価による差明は、ベースラインで差明症状のみられた 8 眼（5 例）のうち、投与 16 週では、投与前から 2 段階改善が 1 眼、1 段階改善が 7 眼であり、悪化はみられなかった。投与 52 週では、投与前から 2 段階改善が 1 眼、1 段階改善が 5 眼、不変が 2 眼であり、悪化はみられなかった。

安全性

局所有害反応は 3 例（50.0%）の被験者で報告された。主なものは、眼痛（33.3%）、眼そう痒症（16.7%）、眼刺激（16.7%）、眼充血（16.7%）であった。治験薬との関連性を否定できない有害事象（副作用）は 3 例（50.0%）に 4 件報告され、すべて眼障害であった（1 例に眼痛及び睫毛変化各 1 件、1 例に眼刺激 1 件、1 例に角膜障害 1 件）。眼科学的検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査）、及び生理学的検査において、異常変動が散見され有害事象として報告されたが、原疾患の悪化を除き、これらの検査値の変化に一定の傾向は認められなかった。

死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

システアミン酒石酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

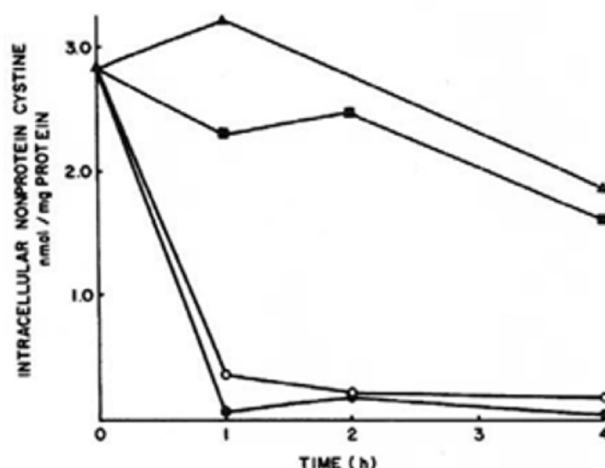
システアミンは、ライソゾームに蓄積するシスチンと反応し、システイン-システアミン混合ジスルフィド及びシステインを生成し（ジスルフィド交換反応）、角膜のシスチン結晶を減少させる。

シスチン症における基本的な欠損は1982年に明らかになり、原因遺伝子であるCTNS (OMIM606272) は1998年に発見された。CTNSは染色体17pにあり、367アミノ酸からなり7つの膜貫通ドメインを有するタンパク質、シスチノシンをコード化する。シスチノシンはジスルフィドアミノ酸シスチンをライソゾームから細胞質へ搬出し、シスチンは細胞質でシステインに分解される。シスチン症ではこの搬送プロセスに欠陥があり、シスチンがライソゾーム内に蓄積し、ほとんどの細胞でシステイン結晶が形成される。この病理過程は、輸送活性が残留している一部のシスチン症では緩和されている。上記のように、腎性シスチン症の標的療法では、ライソゾームに入ることでできる遊離システアミンを経口投与する。経口投与されたシステアミンはシスチンのジスルフィド交換反応に関与し、システインとシステイン-システアミン混合ジスルフィドを形成し、この2つは、欠陥のあるシスチノシン以外のトランスポーターでシスチン症患者のライソゾームから搬出される。シスチン症で観察される組織損傷はシスチンの蓄積に依存することが示されているが、損傷が生じる機序は依然として不明である。シスチン症患者の線維芽細胞を使用して行われた試験では、アポトーシスの亢進が示唆された。Kesslerらは酸化ストレスがアポトーシスの知られた誘導因子であることに基づき、システアミンの抗酸化作用が幼若ラットの脳において酸化ストレスの複数のパラメータに作用する可能性を評価した。この試験では、NaOH緩衝液に入ったシステアミンを10mg/kgの用量で3時間の間隔をあけて3回皮下注射し、動物は最後の注射から1時間後に安楽死させた。システアミンにより、脂質過酸化及びグルタチオンペルオキシダーゼ活性が低下し、タンパク質のカルボニル含有量とカタラーゼ活性が増加した。*In vitro*試験では、システアミンは脂質過酸化、2',7'-ジヒドロジクロロフルオレセインの酸化、タンパク質のカルボニル含量とカタラーゼ活性を減少させ、グルタチオンペルオキシダーゼ活性を増加させた。これらの結果は、システアミンにはスーパーオキシドフリーラジカルと過酸化水素のスカベンジャーとして機能する可能性があることを示唆する。このため、システアミンはシスチン枯渇作用のみでなく、フリーラジカルスカベンジャーとしてアポトーシスによる細胞損傷を低減することにより、シスチン症患者の寿命を延ばす可能性があるかと推測される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績⁵⁾

1) 細胞内シスチン低減作用 (*in vitro*)^{6), 7)}

シスチン症患者由来でシスチンが負荷された培養線維芽細胞は、細胞内の非タンパク質結合シスチン濃度を低下させる方法を評価する便利な *in vitro* 試験系である。一部のアミノチオールはシスチン症患者由来の培養皮膚線維芽細胞の異常に高いシスチンプールを急速に枯渇させることが、すでに 1976 年に示されている。1mM システアミン及び 0.1mM システアミンを投与すると、培養線維芽細胞の遊離シスチン含量は 1 時間以内に 90% 超減少し、0.1mM システアミンを培地に投与するとシスチンは最初の 15 分間で 50% 減少した。



シスチン欠乏培地において、システアミンがシスチン症線維芽細胞の細胞内非タンパク質シスチン含量に与える作用
1.0 mM ●、0.10 mM ○、0.01 mM ■、対照 ▲

また、シスチン症のヒト胎性線維芽細胞を使用して、システアミンがシスチン症の組織においてシスチン枯渇作用を示すことが明らかになり、システアミンがシスチンと反応してシステイン及びシステイン-システアミン混合ジスルフィドを形成し、これらはリジンの輸送システムによってライソゾームから排出されることが示された。

2) 細胞内シスチン低減作用 (*in vivo*)^{8), 9)}

胚性幹細胞による遺伝子ターゲティングで作製したシスチン症のモデルである Ctns ノル (Ctns-/-) マウスにより、システアミン点眼剤がシスチン結晶量に与える作用を評価した。

Ctns-/-マウスでは、検討したすべての臓器でシスチンが蓄積しており、最高濃度は一貫して肝臓にみられ、最低濃度は脳にみられた。この蓄積は出生時から存在し、時間と共に増加した。シスチン結晶も観察され、シスチン症患者と同様の眼の変化が生じた。

眼にシスチン結晶が生じている Ctns-/-マウスに対するシステアミン塩酸塩点眼液 0.55% の有効性試験では、システアミン塩酸塩点眼液 0.55% を 1 日 3~6 回、5 ヶ月にわたり点眼投与した結果、シスチン結晶の増加に対する阻害作用は 1 日 6 回投与ではみられたが、3 回投与ではみられなかった。

別の試験では未投与マウスとシステアミン投与マウスを 5 匹ずつ使用し、IVCM で結晶量インデックス (Crystal Volume Index ; CVI) の変化を検出した。月齢 5 ヶ月の Ctns-/-マウスを使用し、システアミン 0.55% 溶液を 1 日 4 回、1 ヶ月にわたって点眼したところ、投与 1 ヶ月後にすでにシステアミン投与の作用が明らかになり、CVI の増加はシステアミン投与マウスで 15%、未投与マウスで 173% であった (*in vivo*)。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験¹⁾、¹⁰⁾

健康成人男性 6 例を対象に、右眼に本剤を 1 滴投与する単回点眼投与を行った結果、血漿中システアミン濃度（平均値±標準偏差）は投与前で $1.41 \pm 0.34 \text{ ng/mL}$ 、投与後 24 時間で $1.52 \pm 0.24 \text{ ng/mL}$ であり、本剤点眼投与による血漿中システアミン濃度の明らかな上昇は認められなかった。

2) 反復投与試験¹⁾、¹⁰⁾

両眼に本剤を 1 回 1 滴 1 日 4 回 7 日間投与した後の血漿中システアミン濃度を測定したところ、投与後 0.083 時間及び 0.25 時間にわずかな上昇が認められ、本剤の投与による上昇と考えられた。その後、投与 0.5 時間後、0.75 時間後、1 時間後及び 1.5 時間後にかけて血漿中システアミン濃度は下降し、投与後 2 時間以降は、内因性のシステアミン濃度に埋没した。本剤投与後のシステアミンの曝露量はごくわずかであり、反復投与による蓄積性は認められなかった。

反復投与後の $C_{\max}$ (ng/mL) の平均±標準偏差は 2.02 ± 0.48 で、範囲は 1.47～2.61、中央値は 1.90、 AUC_{0-24h} (ng・hr/mL) の平均±標準偏差は 33.17 ± 6.37 で、範囲は 21.20～39.63、中央値は 34.58、 $t_{\max}$ については、0.083hr (5min) が 2 例及び 0.25hr (15min) が 4 例であり、中央値は 0.25hr であった。

（参考）経口投与及び皮下投与後の血中移行^{11)～15)}

点眼剤として推奨される 1 日投与量（システアミン換算量として）は任意の年齢群に経口薬として推奨される 1 日最大投与量の約 1000 分の 1 であるが、全身投与した場合の血漿への分布を確認することで有用な情報が得られる可能性がある。

静脈内投与したときの血漿中薬物動態に関するデータはない。小児シスチン症患者にシステアミンを経口投与したところ (250～550mg)、 $T_{\max}$ は約 1 時間で、その後 5 時間の間に比較的すみやかに消失された。¹¹⁾健康成人男性を対象とした試験では、システアミン換算量として 1.05g を投与したときの終末相の消失半減期は平均で 4.8 時間であった。¹²⁾また、ニシスタゴンカプセル 150mg を 7 カプセル（システアミンとして 1,050mg）、健康成人男性 6 例に単回経口投与した場合（絶食時）、 $T_{\max}$ は 0.92 ± 0.56 時間であり、消失半減期は 4.90 ± 0.65 時間であり、上記の健康成人男性を対象とした試験と近似する結果となった。

マウスにシステアミンを 50mg/kg 皮下 (subcutaneous ; sc) 投与して血漿への分布を検討した試験では、血漿 $C_{\max}$ ($80 \mu\text{M}$) は注射後直ぐに観察され、血漿からの消失もすみやかで、投与後 2 時間ではほぼ検出できなくなった。¹³⁾マウスにこの用量を投与したときの $AUC_{0-t_{\text{last}}}$ ($47.4 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$) は、患者に 500mg（システアミン換算量として）を経口投与したときとほぼ同じであった。¹⁴⁾

ラットの十二指腸内に 20mg/kg を投与した薬物動態試験では、システアミンは小腸からすみやかに吸収され、肝臓で初回通過による大幅な代謝を受け（肝初回通過効果は 40%）、血液脳関門を通過し、投与後 2 時間で血漿、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid ; CSF)、体内組織でほぼ検出不可

になった。¹⁵⁾この用量での $C_{\max}$ は $80 \mu\text{M}$ 、AUC は $62.7 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ であり、マウスに 50mg/kg を sc 投与したときとほぼ同じであった。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数¹⁰⁾

k_{el} (平均) : 0.54808 hr^{-1} (自由度調整済)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

バイオアベイラビリティ
該当資料なし

(参考) 角膜への分布と消失¹⁶⁾

ウサギにシステアミン塩酸塩を点眼したときの角膜への分布と消失を評価するために、HPLC-MS法を開発した。この試験ではカルメロースナトリウムにて低粘稠度、中粘稠度、高粘稠度とした0.55%システアミン塩酸塩溶液又はシステアミン塩酸塩を0.55%、1.1%、1.65%、2.2%とした溶液を使用した。システアミン塩酸塩溶液100 μ Lをウサギに点眼すると、システアミンは角膜からすみやかに消失した。定量可能な最終時点は正確には決定できなかったが、カルメロースナトリウムを含有するシステアミン塩酸塩溶液を使用したとき、定量可能なシステアミンが検出されたのは投与後1時間までであった。定量できたのは2時点だけであったため(0.25時間と1時間)、これらの処方について角膜からの消失半減期は計算できなかった。角膜中システアミン濃度は、システアミン塩酸塩溶液の主薬濃度が0.55%以上において明らかな濃度依存性はなかった。カルメロースナトリウムを含まないシステアミン塩酸塩溶液0.55%を点眼し、角膜での分布と消失を評価したところ、消失半減期は約1時間であることが示唆された。

システアミン塩酸塩を点眼したときの角膜以外の眼組織への分布は測定されていない。しかし、システアミン塩酸塩を点眼したときは角膜からすみやかに消失、経口又は皮下投与したときは血漿からすみやかに消失されるため、その他の眼組織にシステアミンが分布しても、すみやかに代謝／消失されると考えられる。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

(参考) ラット¹⁷⁾

ラットの十二指腸内に20mg/kgを投与した薬物動態試験では、システアミンは血液脳関門を通過し、投与後2時間で血漿、脳脊髄液(cerebrospinal fluid; CSF)、体内組織でほぼ検出不可能になった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性^{18)、19)}

Hazardous Substances Data Bank (HSDB)によれば、全身吸収されたシステアミンが母乳に移行するかどうかは不明である。
なお、動物実験(ラット)でシステアミンを投与された母動物に哺育された児動物に離乳時生存率の低下が報告されている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

(参考) ラット²⁰⁾

システアミンを全身投与したときの組織分布については、限られた情報しかない。ラットを使用した試験では、非常に高用量 (250mg/kg) のシステアミン塩酸塩を 4 時間の間隔で 3 回反復経口投与した。初回投与後 0、2、6、12、24 時間に各群の動物を安楽死させ、脳組織 (大脳及び小脳)、血漿、赤血球のシステアミン含有量を評価した。以下の表に示すように、赤血球 (red blood cells ; RBC)、血漿及び大脳と小脳の組織に高濃度が観察され、濃度は 24 時間後 (最終投与後 16 時間) には明らかに低下した。このデータは、非常に高用量を投与したときのデータであるということを留意する必要がある。

ラットにシステアミンを反復経口投与したときの RBC、血漿、大脳、小脳中の
システアミン平均濃度±SD (タンパク質 1mg 中の pmol。各測定時点で n=3)

時間	RBC	血漿	大脳	小脳
0	0.2±0.1	10±8	91±65	20±14
2	46±29	26±13	816±591	461±317
6	217±90	15±9	3910±1350	2000±299
12	278±66	266±88	5210±588	2450±290
24	71±40	45±30	962±546	840±503

Source: Pinto et al., 2009 Table 1

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(参考) ²¹⁾

システアミンは内因性化合物であるため、全身投与したときのクリアランス／代謝は、内因性のクリアランス／代謝と全く同一でなくてもほぼ同じであることが予想される。内因的には、システアミンはシステアミンジオキシゲナーゼにより、豊富なシステイン類縁体タウリンの前駆物質であるヒポタウリンに代謝される。ラットにシステアミンを添加した食餌を与えると、肝臓、腎臓、脳でヒポタウリンレベルが上昇する。また、システアミンはシスタチオニンβ合成酵素により、チアリシンに変換されることもある。高用量のシステアミン塩酸塩をラットに経口投与すると、チアリシンが小脳で増加した。したがって、システアミンが体内組織に入ると、通常の代謝経路で代謝されることが科学的に支持される。システアミンは組織からすみやかに消失されることは明らかであるが、これまでに得られているデータから、この消失経路に関与する他のクリアランス機序 (代謝又は排泄) の有無について結論を出すことはできない。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はペニシラミンに対し過敏症の既往のある患者

<解説>

- 2.1 医薬品全般の一般的な注意事項として、本剤の有効成分システアミンに対し過敏症の既往のある患者には投与しないこととした。また、有効成分と類似構造を有するペニシラミンに対し過敏症の既往のある患者には投与しないこととした。
- 2.2 本剤に添加剤として含まれるベンザルコニウム塩化物に眼刺激作用があることが知られている。有効成分のみならず添加剤に対する過敏症についても留意する必要があるため、設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与中に角膜障害（点状角膜炎、角膜潰瘍）があらわれることがあるため、異物感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、速やかに主治医に相談するよう患者に指導すること。
- 8.2 本剤の点眼後、一過性の霧視が発現することがあるので、症状が消失するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないように注意すること。

<解説>

- 8.1 ベンザルコニウム塩化物と角膜障害の因果関係は明確ではなく、本剤が関与する可能性も否定できないこと、及び角膜障害が疑われる自覚症状が発現した場合には速やかに必要な処置を行うことが重要と考えられることを踏まえ、注意喚起を行うこととした。欧米の添付文書においても、点状角膜炎及び角膜潰瘍は、本剤の添加剤による潜在的リスクとして注意喚起がなされている。
- 8.2 本剤の点眼後に霧視を含む局所有害反応が発現することがある。一過性であり、自動車運転及び機械操作に及ぼす影響はほとんどないと考えられるが、本剤投与後は投与直後にかかわらず霧視の症状が消失するまでは機械類の操作等には従事させないように注意喚起することとした。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

<解説>

本剤を通常の用法及び用量（1日4回）で点眼投与したときの全身曝露は、システアミン経口剤を推奨維持用量で投与したときの約1000分の1と極めて低いため、本剤点眼投与による生殖能、乳汁を介した哺乳児への影響はほぼないと考えられるが、海外添付文書の記載に基づき注意喚起を行うこととした。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

<解説>

「Ⅷ-6. (5) 妊婦」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児及び2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

「Ⅷ-6. (5) 妊婦」の項参照

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上 ^{注)}	頻度不明
眼	眼痛、角膜障害、眼刺激、睫毛変化、眼充血、眼そう痒症	眼の異常感、霧視、流涙増加、眼部不快感、眼瞼刺激、麦粒腫、眼乾燥、角膜血管新生、眼瞼浮腫、眼脂

注) 発現頻度は承認時の国内臨床試験（6例）で実施された第Ⅲ相試験の結果に基づいている。

<解説>

国内臨床試験の結果より副作用の発現頻度については10%以上を設定し、海外臨床試験で発現した副作用は頻度不明として設定した。記載する副作用については、症例数が限られていることから国内臨床試験（P0006試験）及び海外臨床試験（OCT-1試験及びCHOC試験）で、治験薬との関連性が否定できない全ての有害事象、並びに局所有害反応（患者日誌により収集した本剤投与後の局所反応のうち、持続時間が1時間未満のもの）を記載することが妥当と考えた。局所有害反応の発現状況、及び海外臨床試験（申請資料概要 2.7.4 表 2.7.4-8 CHOC試験-「その他」に分類された局所有害反応（LADRs）の一覧）より、眼充血、眼そう痒症、眼の異常感、霧視、流涙増加、眼部不快感、眼瞼刺激、眼瞼浮腫、眼脂を記載することが妥当と考えた。なお、局所有害反応で「その他」に分類された事象のうち、国内臨床試験（P0006試験）のしみる感じは「眼刺激」として、海外臨床試験（CHOC試験）の滴下部位不快感、滴下部位痛、及び滴下部位異物感は、「眼部不快感」に含めることとした。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内で実施した第Ⅲ相試験において両眼に本剤を1回1滴1日4回52週間投与し、6例中3例に認められた副作用及び局所有害反応(副作用とは別に集計された局所反応)をそれぞれ以下に示した。

国内で実施した第Ⅲ相試験(1回1滴1日4回投与例)における副作用

安全性評価対象例	6例
副作用発現例数(%)	3例(50.0%)

内訳	例数
眼障害	
眼痛	1 (16.7%)
角膜障害	1 (16.7%)
眼刺激	1 (16.7%)
睫毛変化	1 (16.7%)

MedDRA：v25.0の基本語(PT)

データカットオフ時期：2022年11月25日

国内で実施した第Ⅲ臨床試験(1回1滴1日4回投与例)における局所有害反応

安全性評価対象例	6例
局所有害反応発現例数(%)	3例(50.0%)

内訳	例数
眼障害	
眼痛	2 (33.3%)
眼刺激	2 (33.3%)
眼充血	1 (16.7%)
眼そう痒症	1 (16.7%)

MedDRA：v25.0の基本語(PT)

データカットオフ時期：2022年11月25日

注) 添付文書での局所有害反応集計は以下の様に取りまとめた。
「刺痛」→「眼痛」
「灼熱感」及び「しみる感じ」→「眼刺激」
「そう痒」→「眼そう痒症」

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

本剤の使用にあたっては、患者及び保護者等に対して、以下の点などを患者及び保護者等向けの説明書を用いるなどの方法によって、十分に説明すること。

- ・本剤は澄明で粘稠性のある液であるが、微量の繊維状物質を含むことがある。
- ・開栓前は外箱に入れ冷蔵（2～8℃）保存すること。
- ・開栓の1時間以上前に常温（15～25℃）に置くこと。
- ・開栓後は外箱に入れて、冷所（1～15℃）を避けて常温（15～25℃）で保存すること。
- ・開栓後7日経過した残液は使用しないこと。
- ・本剤の点眼には、点眼用ノズルをバイアルに装着して使用すること。
- ・薬液汚染防止のため、点眼用ノズル装着時にノズルやバイアルの内側に触れないよう、また、点眼時に点眼用ノズルの先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも10分間以上の間隔をあけて点眼すること。
- ・本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物は、ソフトコンタクトレンズに吸着することがあるので、コンタクトレンズを装用している場合は点眼前にレンズを外し、点眼15分以上経過後に装用すること。

<解説>

- (1) 本剤交付時に説明いただきたい注意点があることを分かりやすくするため明記した。
- (2) 本剤は微量の繊維状物質を含むことがある旨を注意喚起した。
- (3) 冷蔵（2～8℃）保存した本剤は粘性が高く点眼しにくいいため、開栓前に常温に戻しておくことを注意喚起した。
- (4) 本剤開栓後の使用期限は7日間と短いことから、外箱に「開封日」と「開封日から7日後の日付」を記載できる欄を設けており、外箱を利用してこれらの日付を記載し、使用期限内の使用を守れるよう「開栓後に外箱に入れる」との注意喚起をした。
- (5) システアミン塩酸塩は水溶液中で酸化分解しやすい性質を持っており、ガラスバイアル内の空気を窒素に置換することで酸化を防いでいる。バイアル開栓後7日間の安定性は確認されているものの、開封後は酸化が進みやすくなるため注意喚起した。
- (6) 本剤を点眼するときは、添付されている専用のアプリケータを用いる旨を注意喚起した。
- (7) 薬液の汚染を防ぐため、点眼用ノズルの先端に触れないように注意喚起した。
- (8) 薬液の流出を防ぎ、角膜上に行きわたらせる使用方法を指示した。

- (9) 本剤の点眼により刺痛等の局所刺激が発現することがある。これらは通常数分以内に消失するが、他の点眼剤を併用する場合には十分な間隔をあけるよう注意喚起した。
- (10) 本剤の添加物であるベンザルコニウム塩化物がコンタクトレンズに吸着し、角膜が持続的な刺激にさらされることを防ぐため、ソフトコンタクトレンズを装用する場合には、点眼後、十分な時間を空けるよう注意喚起した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤の保存剤であるベンザルコニウム塩化物による過敏症が知られている。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(参考) 中枢神経系 (central nervous system ; CNS) に対する作用²²⁾

システアミンを局所投与した場合、点眼による全身曝露は非常に少ないと予想されるため、システアミンの局所投与について、標準的な安全性薬理試験は行われていない。ラットに 50～250mg/kg を単回皮下投与し、自発運動及び受動的回避学習の記憶に与える作用を評価した試験では、200mg/kg と 250mg/kg の投与で自発運動活性化、150mg/kg 以上の投与で頭頸部の振戦及び排便増加が誘発された。50mg/kg の投与では免疫反応性ソマトスタチン (immunoreactive Somatostatin ; irSS) が 50% 枯渇したが、受動的回避学習では記憶保持能が有意に低下した。150mg/kg 以上の高用量を皮下投与すると、皮質のノルアドレナリンレベルが低下してドパミンが増加し、ドパミンβ水酸化酵素を阻害したときと同様の状態が生じた。ラットを使用したその他の試験では、100mg/kg を単回皮下投与しても受動的回避学習で記憶保持能の障害はみられなかったが、モリス水迷路試験では潜時及び空間プローブ行動に障害がみられた。

ラットに 150mg/kg を 6 週間にわたり連日皮下投与し、投与中止から 4～5 週間後の時点で空間学習／記憶及び運動機能を評価した実験では、投与により老化グリア細胞が増加し、モリス水迷路の成績が低下したが、自発運動には作用はみられなかった。

マウスに 200mg/kg を単回皮下投与した試験では、ラットでみられた学習機能障害とは異なるパターンの学習機能障害が観察された。

(3) その他の薬理試験

(参考情報) 副次的薬理試験²³⁾

① 抗酸化活性

システアミンの抗酸化作用は、システインの細胞内取り込みを加速し、酸化作用を有する物質に対する細胞防御で主な役割を果たす細胞内グルタチオンの合成を間接的に増加させる性質によると考えられている。現在、治療用抗酸化物質としてのシステアミンの臨床的有用性は、非アルコール性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease ; NALFD) を対象として検討されている。小児 13 例に 300～1000mg のシステアミンを 1 日 2 回投与した第Ⅱa 相試験では、十分に期待がもてるアラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase ; ALT) とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase ; AST) 低減効果がみられ、この患者集団における第Ⅱb 相試験の根拠が得られた。

②トランスグルタミナーゼ2の阻害

システアミンはハンチントン病の治療薬としても研究されており、この神経疾患における効果にはいくつかの機序が寄与していると考えられるが、多くの公表文献では、最初に提案されたトランスグルタミナーゼ2 (Transglutaminase 2 ; TG2) に対する阻害作用に重点が置かれている。ハンチントン病患者では種々の脳領域で TG2 の活性が亢進しており、変異ハンチンチンの存在下でアクチン-コフィリンのクロスリンクが生じ、細胞のストレス耐性が弱くなって死に至るという観察が報告されており、この観察に基づいて、ハンチントン病に対するシステアミンの潜在的効果が研究されている。

③組織ソマトスタチンとプロラクチンの枯渇

すでに1980年初期には、げっ歯類にシステアミン約30mg/kgを経口又は皮下で単回投与すると、種々の臓器でirSSが有意に低減することが示されている。その後、システアミンは組織からirSS分子を枯渇させるのではなく、化学構造を変え、RIA法で検出できなくなっていることが見いだされた。システアミンがウサギの網膜のirSSに与える作用は、システアミン0.3~10mgを24時間の間を空けて硝子体内に2回注射する試験で評価されている。irSSは2回目の注射から24時間後の時点で約50%減少し、10mgを投与しても特異的な網膜の損傷は生じなかった。

また、システアミンを*in vitro*又は*in vivo*でラットの下垂体前葉及び血液に投与するとプロラクチン (Prolactin ; PRL) の生物学的及び免疫学的活性が急速、用量依存的、かつ可逆的 (irSSと同様) に枯渇することも示されている。システアミンのプロラクチンに対する作用とソマトスタチン (somatostatin ; SS) 不活化作用の機序はほぼ同じであり、プロラクチン分子のジスルフィド結合と相互作用して免疫学的及び生物学的に不活化するのではないかと示唆されている。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁴⁾

点眼による公式な単回投与毒性試験は行われていないが、アルビノウサギに点眼剤 (濃度0.1%~10%) を投与した局所刺激性試験の一般状態観察では、全身毒性に関連する臨床症状はみられなかった。1%以上の投与ではシステアミン濃度に比例した炎症反応がみられ、無作用濃度は0.5%であった。

また、げっ歯類にシステアミン塩酸塩を経口及び腹腔内投与した試験からも、単回投与毒性データが得られている。これらの試験は研究者主導試験で、データは公表論文からのデータのみである。マウスに腹腔内及び経口で単回投与したときの致死量 (LD₅₀) はそれぞれ250mg/kgと625mg/kgであり、660mg/kgの単回経口投与は、ラットで致死量であると報告されている。ラットに致死量に近い用量を単回経口投与すると、消化管潰瘍及び副腎の壊死がみられた。

(2) 反復投与毒性試験²⁵⁾

システアミンを点眼したときの一般毒性のすべての側面を評価する毒性試験は行われていない。ウサギを使用した3ヵ月反復投与局所刺激性試験2件では、主に眼に変化が生じる可能性を評価した。点眼剤として推奨されるシステアミンの1日投与量は、任意の年齢群に経口薬として推奨される1日最大投与量の約1000分の1であることから、点眼したときの全身曝露量では、経口システアミンの一般毒性のリスクに影響を及ぼす可能性は低い。

反復経口投与したときの毒性に関する情報は、アカゲザル2例を使用した4週間試験、ウサギに混餌投与した13週間試験、及びアカゲザル5例を使用した58週間試験から得られている。アカゲザルを使用した58週間試験では、投与期間中1群5例からなる3群にそれぞれ0mg/kg、20mg/kg~

150mg/kg の漸増投与、及び 20mg/kg を投与した。20mg/kg/日の投与では、一過性の軟便及び嘔吐以外に、投与に関連する作用はみられなかった。漸増投与群でも投与に関連する明らかな毒性はみられなかったが、本試験は通常とは異なるデザインのため、この投与群から得たデータの解釈には注意しなくてはならない。

ラットに経口又は皮下でシステアミンを単回又は反復投与した後に潰瘍形成が容易に誘導されるとの報告があるが、アカゲザル又はウサギを使用した反復経口投与試験では、システアミンの潰瘍形成作用はみられなかった。

(3) 遺伝毒性試験²⁶⁾

システアミンの遺伝毒性活性は *in vitro* 試験と *in vivo* 試験で評価した。細菌を使用した復帰突然変異試験 (Ames 試験) では、変異原性はみられず、公表されているサルモネラ菌を使用した Ames 試験と同じ結果が得られた。

システアミンは、ヒトリリンパ球を使用した姉妹染色分体交換 (sister chromatid exchange ; SCE) *in vitro* 試験で陰性反応を示したが、ハムスター卵巣細胞を使用した同様の試験では陽性反応であった。V79 卵巣細胞は、システアミンが形成する過酸化水素を分解できないと考えられた。

マウスにシステアミン塩酸塩 200mg/kg を単回投与したところ、骨髄微小核の頻度が増加した。しかし、チャイニーズハムスターの骨髄細胞にシステアミン 100mg/kg 又は 200mg/kg を 2 日間投与してから 6 時間後及び 24 時間後にサンプリングしたところ、染色体異常の増加はみられなかった。

in vivo マウス微小核アッセイでは、2 日間連続して 300mg/kg を静脈内投与し、2 回目の投与から 24 時間後及び 48 時間後に骨髄をサンプリングしたとき、骨髄微小核の増加はみられなかった。

(4) がん原性試験²⁷⁾

システアミンを局所投与した場合、点眼による全身曝露は非常に少ないと予想されること、また遺伝毒性試験の結果から *in vitro* / *in vivo* ともに発がんリスクが低いと考えられることから、ICH ガイドライン S1 (医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンスについて) を考慮し、システアミンのがん原性試験は行っていない。

(5) 生殖発生毒性試験²⁸⁾

システアミンを点眼した生殖及び発生毒性試験は行われていないが、経口投与による試験は行われている。点眼剤として推奨されるシステアミンの 1 日投与量は、任意の年齢群に経口薬として推奨される 1 日最大投与量の約 1000 分の 1 であることから、点眼したときの全身曝露量が、経口システアミンの生殖リスクの評価に影響を与える可能性は低い。

雌雄のラットに 75mg/kg/日を経口投与したとき、受胎能又は生殖能に対する無毒性量 (no observed adverse effect level ; NOAEL) が観察された。

ラットにおける胚胎仔発生の NOAEL は経口投与で 100mg/kg であったが、ラットを使用した別の同様の試験では、NOAEL は 75mg/kg であった。ウサギに経口投与した用量設定胚胎仔発生試験では、最低用量として 50mg/kg を投与したが NOAEL は特定できなかった。

公表文献では標準の出生前後毒性試験はなかった。

(6) 局所刺激性試験²⁹⁾

システアミン塩酸塩点眼液 0.55%を用いて、局所刺激性試験を実施した。

システアミン塩酸塩点眼液 0.55%の非臨床局所刺激性試験

試験系	試験方法	主な所見
雌雄 ウサギ (NZW)	生理食塩液もしくは基 剤 50 μ L を 1 日 6 回、 又はシステアミン塩酸 塩点眼液 0.55%50 μ L を 1 日 3 回、1 日 6 回 もしくは 1 日 9 回、3 ヶ 月間反復点眼 ^{a)}	<基剤> 結膜発赤、結膜腫脹、眼脂、角膜混濁、角膜血管新生、虹彩炎 <システアミン塩酸塩点眼液 0.55%> ≥1 日 3 回：結膜発赤、結膜腫脹、眼脂、角膜混濁、角膜血管新生、 虹彩炎 1 日 6 回：角膜上皮菲薄化、結膜の血管拡張及び血管外遊出リンパ球 1 日 9 回：2 週間投与後に眼の急性炎症のため全例を安楽死。角膜充 血、角膜血管拡張、角膜膠原線維の解離、結膜の血管外 遊出リンパ球
	システアミン塩酸塩点 眼液 0.55%50 μ L を 1 日 4 回、1 ヶ月間又は 3 ヵ月間反復点眼 ^{b)}	1 ヶ月投与 <システアミン塩酸塩点眼液0.55%> 結膜発赤、結膜浮腫及び腫脹、結膜うっ血、眼脂、角膜混濁、角膜 血管新生、角膜血管拡張、角膜のフルオレセイン染色陽性、眼房水 フレア、虹彩充血、虹彩炎、前眼房に角膜と思われる粉状物質 3 ヶ月投与 <システアミン塩酸塩点眼液0.55%> 結膜発赤、結膜浮腫及び腫脹、結膜うっ血、眼脂、角膜混濁、角膜 血管新生、角膜血管拡張、角膜のフルオレセイン染色陽性、眼房水 フレア、虹彩炎、角膜輪部の血管外遊出リンパ球・リンパ濾胞 3 ヶ月間投与の継続にて、眼所見の発現割合及び重症度が低下。

a) 検査項目：検眼鏡検査、スリットランプ、共焦点顕微鏡、知覚計、標準の組織学的検査

b) 検査項目：共焦点顕微鏡を除いてa)と同じ

ウサギを使用してシステアミン塩酸塩点眼液 0.55%の回数を検討した 3 ヶ月反復点眼試験では、システアミン塩酸塩点眼液 0.55%の 1 日 3 回、1 日 6 回もしくは 1 日 9 回で投与したときの眼所見を評価した。3 ヶ月にわたり 1 日 3 回投与したところ、肉眼的にも顕微鏡的にも忍容性は良好であった。

3 ヶ月にわたり 1 日 6 回投与すると、忍容性は下がり、結膜に血管外遊出したリンパ球と血管拡張などを伴う角膜上皮領域の薄層化という顕微鏡的变化がみられた。2 週間にわたりシステアミン塩酸塩点眼液 0.55%を 1 日 9 回投与したときには、忍容性はなかった。

また、システアミン塩酸塩点眼液 0.55%の 1 日 4 回点眼における眼忍容性を、1 ヶ月間及び 3 ヶ月間反復点眼試験にて比較した。

システアミン塩酸塩点眼液 0.55%を 3 ヶ月投与した群では、Day 40 に雄ウサギ 1 例の状態が悪化し、同日死亡した。この日以前には一般状態の変化はみられなかった。死因は確認できなかったが、3 ヶ月投与した群で状態が悪化したのはこの個体のみであったため、投与に関連する可能性は低いと考えられた。

投与 1 ヶ月後の検眼鏡検査では、結膜のわずかな発赤、結膜水腫及び／又は眼脂、わずかな角膜混濁及び／又は虹彩炎反応、前房に角膜後面沈着物と考えられる粉状物質がみられた。

投与 3 ヶ月後では、すべての動物でわずかな結膜の発赤、多くの動物でわずかな結膜水腫及び／又は眼脂、並びにわずかな角膜混濁及び／又は虹彩炎反応が検眼鏡検査で観察された。また顕微鏡検査では、投与した眼の多くで特に角膜輪部間質で急性炎症の徴候がみられ、血管外遊出リンパ球、血管拡張及びリンパ濾胞が観察された。この時点では、前房に粉状物質はみられなかった。

眼の肉眼的所見及び顕微鏡的所見は、投与 2 ヶ月から 3 ヶ月の間に有意に減少した。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：シスタドロップス点眼液 0.38% 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：システアミン塩酸塩 劇薬

2. 有効期間

有効期間：6 ヶ月

(「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 包装状態での貯法

貯 法：2～8℃

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：あり

「シスタドロップスをお使いの患者さんご家族の方へ」

(「X III-2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：ニシスタゴンカプセル 50mg、ニシスタゴンカプセル 100mg

7. 国際誕生年月日

2017 年 1 月 19 日 (EU)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
シスタドロップス 点眼液0.38%	2024年3月26日	30600AMX00132	2024年5月22日	2024年5月30日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容
該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
該当しない

11. 再審査期間
2024 年 3 月 26 日～2034 年 3 月 25 日（10 年）（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報
本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき、2025 年 5 月末日までは、投薬は 1 回 14 日分を限度とされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
シスタドロップス 点眼液0.38%	1319765Q1021	1319765Q1021	129633401	622963301

14. 保険給付上の注意
該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（承認年月日：2024.3.26、CTD2.7.6.1）
- 2) 社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱa試験（承認年月日：2024.3.26、CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1）
- 3) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（承認年月日：2024.3.26、CTD2.7.3.3.2.1.1、2.7.4.2.1.1.1）
- 4) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（承認年月日：2024.3.26、CTD2.7.3.3.2.1.3、2.7.4.2.1.1.1）
- 5) 社内資料：効力を裏付ける試験（承認年月日：2024.3.26、CTD2.6.2.2）
- 6) Thoene JG, et al. J. Clin. Invest. 1976; 58: 180-189 (PMID: 932205)
- 7) Pisoni et al. Detection and characterization of carrier-mediated cationic amino acid transport in lysosomes of normal and cystinotic human fibroblasts. J. Biol. Chem. 1985;260(8): 4791-4798 (PMID: 3921538)
- 8) Cherqui S, et al. Mol. Cell Biol. 2002;22 (21) : 7622-7632 (PMID: 12370309)
- 9) Simpson JL, et al. Molecular Vision. 2011;17:2649-2654 (PMID: 22065917)
- 10) 社内資料：薬物動態（承認年月日：2024.3.26、CTD2.7.2）
- 11) Belldina, et al. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of cysteamine bitartrate in paediatric nephropathic cystinosis patients. Br J Clin Pharmacol. 2003;56:520-525 (PMID: 14651726)
- 12) Schneider et al. Recent advances in the treatment of cystinosis. J Inher Metab Dis. 1995;18:387-397 (PMID: 7494398)
- 13) Min-Oo et al. Cysteamine, the molecule used to treat cystinosis, potentiates the antimalarial efficacy of artemisinin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2010;54(8):3262-3270 (PMID: 20479197)
- 14) Fidler et al. Pharmacokinetics of cysteamine bitartrate following gastrointestinal infusion. Br J Clin Pharmacol. 2007;63:1 36-40 (PMID: 17229040)
- 15) Dohil et al. Pharmacokinetics of cysteamine bitartrate following intraduodenal delivery. Fundam Clin Pharmacol. 2012;28(2):136-43 (PMID: 23113697)
- 16) 社内資料：角膜での取り込みと除去（承認年月日：2024.3.26、CTD2.4.3.1）
- 17) 社内資料：吸収（承認年月日：2024.3.26、CTD2.6.4.3）
- 18) 社内資料：分布（承認年月日：2024.3.26、CTD2.6.4.4）
- 19) Woodard Research Corporation: Report to Walter Reed Army Institute of Research. 1966
- 20) 社内資料：組織分布（承認年月日：2024.3.26、CTD2.4.3.3）
- 21) 社内資料：代謝と排泄（承認年月日：2024.3.26、CTD2.4.3.4）
- 22) 社内資料：中枢神経系 (central nervous system; CNS) に対する作用（承認年月日：2024.3.26、CTD 2.6.2.4.1）
- 23) 社内資料：副次的薬理試験（承認年月日：2024.3.26、CTD2.6.2.3）
- 24) 社内資料：単回投与毒性試験（承認年月日：2024.3.26、CTD2.6.6.2）
- 25) 社内資料：反復投与毒性試験（承認年月日：2024.3.26、CTD2.6.6.3）
- 26) 社内資料：遺伝毒性試験（承認年月日：2024.3.26、CTD2.6.6.4）
- 27) 社内資料：がん原性試験（承認年月日：2024.3.26、CTD2.6.6.5）
- 28) 社内資料：生殖発生毒性試験（承認年月日：2024.3.26、CTD2.6.6.6）
- 29) 社内資料：局所刺激性試験（承認年月日：2024.3.26、CTD2.6.6.7）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は 2017 年 1 月 19 日に英国（当時）、ドイツ及びフランスを含む欧州連合（EU）で最初に承認され、米国では 2020 年 8 月 19 日、カナダでは 2019 年 2 月 11 日、オーストラリアでは 2022 年 1 月 25 日に承認され、2024 年 1 月現在、42 カ国で承認されている。

EU における承認内容（2017 年 1 月）

国名	EU
会社名	Recordati Rare Diseases
販売名	Cystadrops 3.8 mg/mL eye drops solution
承認年月日	2017 年 1 月 19 日
剤形及び含量	点眼液 1mL 中にメルカプタミン（システアミン）3.8mg に相当する塩酸メルカプタミンを含有する。
効能又は効果	シスタドロップスは、シスチン症の成人及び 2 歳以上の小児における角膜シスチン結晶沈着物の治療に適応される。
用法及び用量	シスチン症に熟練した医師の監督下で、シスタドロップスによる治療を開始すべきである。 <u>用法・用量</u> 推奨用量は、各眼に 1 滴ずつ、1 日 4 回、起きている時に点眼する。各点眼の推奨間隔は 4 時間である。眼科検査の結果（角膜のシスチン結晶沈着、羞明など）に応じて、用量を漸減（各眼に最低 1 日総投与量 1 滴まで）することが可能とされた。 患者が点眼し忘れた場合は、次の点眼で治療を継続するよう患者に伝えること。 各眼に 1 日 4 滴を超えないこと。 シスタドロップスを中止すると、角膜のシスチン結晶の蓄積が増加する。治療を中止してはならない。 小児 小児患者には、2 歳から成人と同用量のシスタドロップスを使用してもよい（5.1 参照）。 2 歳未満の小児に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。データがない。 <u>投与方法</u> 眼用。 投与を容易にするため、最初の投与前には、室温でシスタドロップスを持ち帰るよう患者に伝えること。最初に開封した後は、容器を室温に保つよう患者に伝える。 朝の目の粘着を避けるため、患者には就寝の少なくとも 30 分前に、その日の最後の一滴を点眼するよう助言する。 容器の先端や液の汚染を防ぐため、容器の先端がまぶたや周囲、表面などに触れないように注意すること。 患者には、使用 7 日後にスポイト瓶を廃棄するように伝えること。 他の眼科用剤と併用する場合には、10 分間隔を空けて連続して点眼すること。 眼軟膏は最後に投与すべきである。

米国における承認内容（2020 年 8 月）

国名	米国
会社名	Recordati Rare Diseases Inc.
販売名	CYSTADROPS 0.37%
承認年月日	2020 年 8 月 19 日
剤形及び含量	システアミン（0.37%）3.8mg/mL 含有点眼剤。
効能又は効果	CYSTADROPS は、シスチン症の成人および小児における角膜シスチン結晶沈着の治療に適応があるシスチン除去剤である。
用法及び用量	2.1 推奨用量 CYSTADROPS を 1 回 1 滴、1 日 4 回、起きている時に点眼する。容器の先端がまぶたや周囲、表面に触れないようにする。液が汚染されるおそれがある。 他の点眼剤と併用する場合には、連続して点眼するまでに 10 分間を空けること。眼軟膏は最後に投与すべきである。 患者が点眼し忘れた場合は、可能な限り速やかに 1 回量を投与し、次に予定されている点眼で治療を継続するよう患者に伝えること。最初の開封から 7 日後にボトルを廃棄する。 2.2 投与の準備 1. 患者には、未開封の新たな CYSTADROPS ボトルを元の箱に入れ、冷蔵庫で 36° F～46° F（2°C～8°C）で保管するよう助言すること。 2. 毎週、新しいボトル 1 本を冷蔵庫から取り出す。患者は、ボトルが開封された日付をカートンのスペースに記入する必要がある。最初の開封後、CYSTADROPS を 68° F ～ 77° F（20°C ～ 25°C）の室温で保管する。開封後は冷蔵しないこと。 3. 患者は、ボトル内の内容物の微生物学的汚染を避けるために、手を注意深く洗う必要がある。 4. 緑色の保護キャップを外す（図 A 参照）。 5. 金属シールを取り外す（図 B 参照）。 6. 灰色ストッパー（図 C 参照）をボトルから取り除く。 7. 灰色ストッパーを取り外した後は、ボトルの開口部に触れない。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

シスチン症における角膜シスチン結晶の減少

6. 用法及び用量

通常、1 回 1 滴、1 日 4 回点眼する。なお、症状により適宜回数を減じる。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国添付文書、オーストラリア分類）

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国（米国添付文書）及びオーストラリア分類とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年8月)	Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are no adequate and well-controlled studies of ophthalmic cysteamine in pregnant women to inform any drug associated risks. Oral administration of cysteamine to pregnant rats throughout the period of organogenesis was teratogenic at doses 240 to 960 times the recommended human ophthalmic dose (based on body surface area). CYSTADROPS should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Lactation <u>Risk Summary</u> There is no information regarding the presence of cysteamine in human milk, the effects on the breastfed infants, or the effects on milk production. Cysteamine administered orally is present in milk of lactating rats. It is not known whether measurable levels of cysteamine would be present in maternal milk following topical ocular administration of CYSTADROPS. The developmental and health benefits of breastfeeding should be

	considered along with the mother's clinical need for CYSTADROPS and any potential adverse effects on the breastfed child from CYSTADROPS or from the underlying maternal conditions.
--	--

	分類
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2022 年 8 月)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類

Category B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国（米国添付文書）及びEU 添付文書とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児及び2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年8月)	Pediatric Use The safety and effectiveness of CYSTADROPS has been established in pediatric patients. Use of CYSTADROPS is supported by adequate and well controlled trials in pediatric patients and additional experience supporting the safety of CYSTADROPS.
EU の添付文書 (2021年10月)	<i>Paediatric population</i> Cystadrops may be used in paediatric patients from 2 years of age at the same dose as in adults. The safety and efficacy of Cystadrops in children aged less than 2 years has not been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

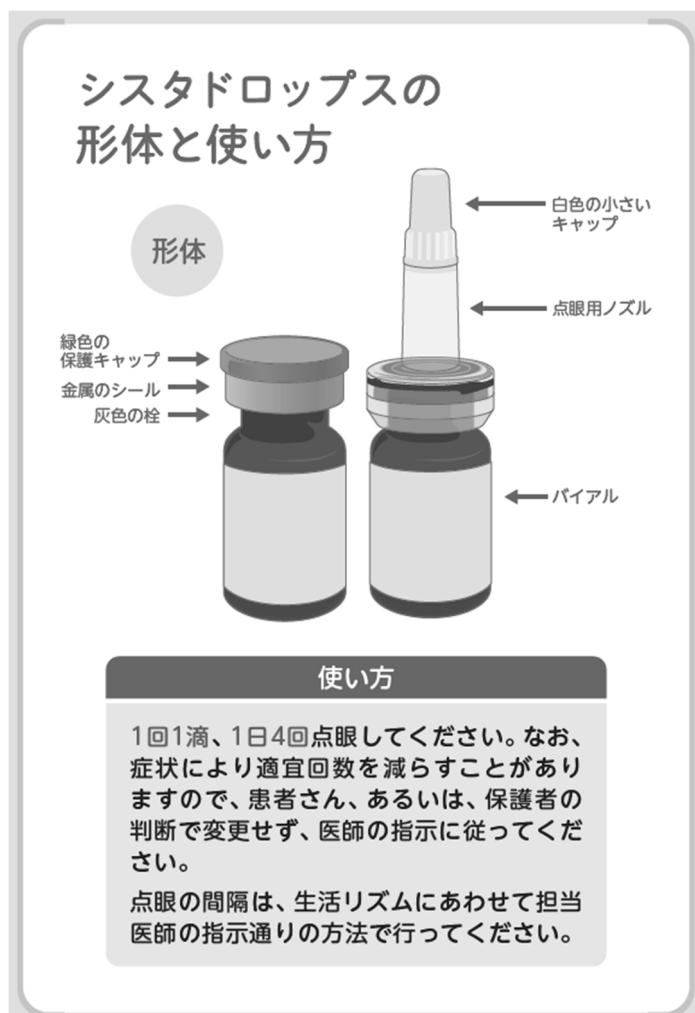
該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

患者向け資材：シスタドロップスをお使いの患者さんとご家族の方へ



点眼用ノズルの装着方法

① 緑色の保護キャップを取りはずします(下図①)。

② 金属のシールを取りはずします(下図②)。

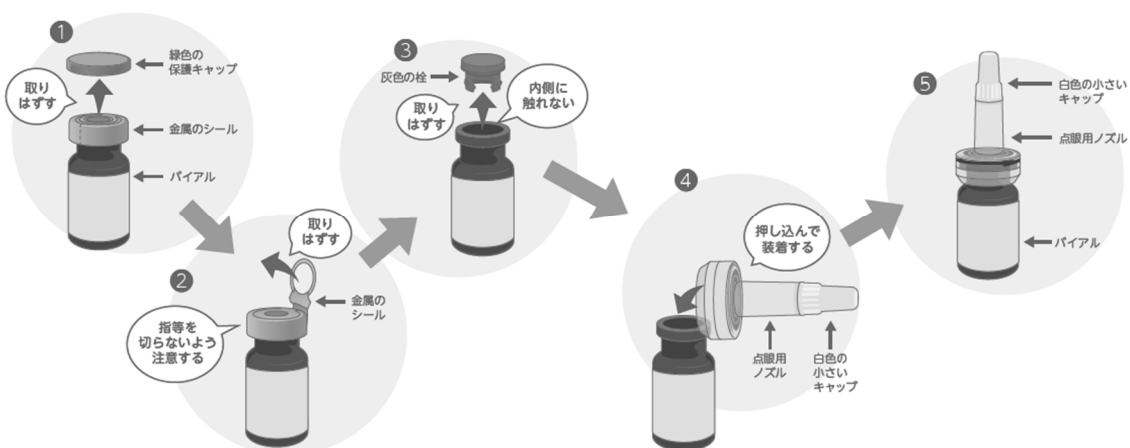
注：金属のシールで指等を切らないよう注意してください。

③ 灰色の栓をバイアルから取りはずします(下図③)。

注：灰色の栓をはずした後、バイアルの口に手が触れないよう注意してください。

④ 点眼用ノズルを袋から取り出し、ノズルの装着部分に手が触れないように注意しながらバイアルに装着します(下図④)。

⑤ 点眼用ノズルを清潔に保つため、先端の白色の小さいキャップを失くさないように注意してください(下図⑤)。



文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部

〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

フリーダイヤル 0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス製薬合同会社

〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

